

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 827**

51 Int. Cl.:

C09D 5/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2021** **PCT/SE2021/051046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2022** **WO22086416**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2021** **E 21798821 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2023** **EP 4038149**

54 Título: **Compuestos antiincrustantes**

30 Prioridad:

21.10.2020 SE 2051222

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

07.07.2023

73 Titular/es:

**I-TECH AB (100.0%)
Pepparedsleden 1
431 83 Mölndal, SE**

72 Inventor/es:

**ISAKSSON, DAN y
HOFFMANN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 945 827 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos antiincrustantes

5 **Campo técnico**

Las presentes realizaciones se refieren en general a compuestos antiincrustantes, a métodos para producir tales compuestos antiincrustantes y al uso de los mismos en recubrimientos de superficie.

10 **Antecedentes**

La bioincrustación presenta varios problemas para las estructuras subacuáticas y, por tanto, existe una necesidad general de prevenir y reducir la bioincrustación en tales estructuras. Actualmente se aplican numerosos procedimientos antiincrustantes, que incluyen el uso de recubrimientos específicos que disminuyen la bioincrustación, el uso de toxinas o biocidas que tienen actividad antiincrustante como aditivos en recubrimientos o pinturas para superficies, y el uso de limpieza mecánica de superficies. Las toxinas o biocidas pueden causar una interrupción o alteración fisiológica del organismo, o resultar en la aniquilación del organismo. Los efectos tóxicos o biocidas pueden producirse antes, durante o después de la adhesión del organismo, con el resultado final de que el organismo se desprende de la superficie recubierta. Para este propósito se usan varias sustancias diferentes, dependiendo del organismo a desprender de las superficies de incrustación. Ciertos recubrimientos presentan superficies que disuaden físicamente organismos, de manera que no puedan adherirse fácilmente a la superficie. Estos tipos de recubrimientos son, generalmente, hidrófobos, lisos, resbaladizos y tienen baja fricción, tales como elastómeros, incluyendo cauchos de silicona. Los recubrimientos de autopulido (SPC) se degradan lentamente con el tiempo, de manera que los organismos adheridos se caerán o desprenderán de la superficie recubierta. La degradación se causa, frecuentemente, debido a una hidrólisis lenta y controlada de un componente en el recubrimiento, generalmente, un componente aglutinante y la disolución de pigmentos solubles en agua.

Existen beneficios tanto económicos como medioambientales en la reducción de la bioincrustación en las instalaciones marinas y de agua dulce. Por ejemplo, la bioincrustación reduce para los buques la eficiencia del combustible, reduce el tiempo de funcionamiento rentable de los buques durante los procedimientos de limpieza de bioincrustación y disminuye la potencia refrigerante de los equipos de agua refrigerantes, por nombrar algunos.

El documento US 7.531.581 describe un método y uso de una pintura antiincrustante que impiden de manera específica y eficiente el asentamiento de, por ejemplo, percebes en las estructuras acuáticas, mediante la formación de un par iónico entre un compuesto que contiene imidazol, tal como medetomidina, y un esqueleto de polímero sulfonado, de éster de sulfato ácido, de ácido fosfónico, de ácido carboxílico o de éster de fosfato ácido modificado, tales como los polímeros de poliestireno o de acrilato.

El documento US 10.239.898 describe compuestos basados en aductos con isocianatos y un método para su preparación que comprende hacer reaccionar 3-isocianatopropiltrimetoxisilano con medetomidina, composiciones que comprenden estos compuestos y también su uso como, o para producir, recubrimientos.

El documento CZ 30 799 describe un sistema de polímero antimicrobiano hidrófobo que consiste en un polímero reactivo o un monómero polimerizable reactivo con al menos una sustancia antimicrobiana unida covalentemente que tiene átomos de hidrógeno ácidos en su estructura y al menos un componente hidrofobizante principal. El componente hidrofobizante principal es 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol o 2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoro-1-pentanol, o una combinación de los mismos. El sistema de polímero antimicrobiano hidrófobo comprende al menos un excipiente, que es un catalizador o un estabilizador de pH.

El documento EP 3 540 022 describe una composición de recubrimiento antiincrustante capaz de formar una película de recubrimiento antiincrustante que exhibe un rendimiento antiincrustante, tiene una excelente resistencia al deslizamiento y evita que se agriete. La composición de recubrimiento antiincrustante contiene un copolímero hidrolizable que contiene un bloque de poliorganosiloxano (A) y medetomidina (B), en donde el bloque hidrolizable que contiene el bloque de poliorganosiloxano (A) contiene (i) una unidad constituyente derivada de un monómero que contiene un grupo hidrolizable (a1) y (ii) una unidad constituyente derivada de un monómero que contiene un bloque de poliorganosiloxano (a2).

El documento EP 3 480 267 describe una composición de recubrimiento antiincrustante capaz de formar una película de recubrimiento antiincrustante que retiene un alto rendimiento antiincrustante durante un periodo de tiempo prolongado y tiene una excelente resistencia al daño. Otro objeto de la presente invención es proporcionar una película de recubrimiento antiincrustante formada con la composición de recubrimiento antiincrustante, un sustrato con una película de recubrimiento antiincrustante y un método para producir el mismo, y un método antiincrustante usando la película de recubrimiento antiincrustante. La composición de recubrimiento antiincrustante de la presente invención contiene un polímero hidrolizable (A) que contiene un grupo éster metálico, óxido de zinc (B) y medetomidina (C), y tiene un contenido del óxido de zinc (B) en un contenido sólido de la composición antiincrustante del 27 al 60 % en masa.

El documento EP 3 480 268 describe una composición de recubrimiento antiincrustante capaz de formar una película de recubrimiento antiincrustante que tiene continuamente un rendimiento antiincrustante contra los organismos acuáticos incluso en el caso en el que la película de recubrimiento antiincrustante se expone a un flujo de agua de alta velocidad durante un periodo de tiempo prolongado. La composición de recubrimiento antiincrustante contiene un polímero hidrolizable (A) que contiene un grupo éster metálico, óxido de cuproso (B), una piritiona de cobre (C) y medetomidina (D).

El documento EP 2 551 309 describe una composición de recubrimiento antiincrustante capaz de formar una película de recubrimiento antiincrustante, que tiene un grado de consumo de película de recubrimiento estable y que presenta una propiedad antiincrustante a largo plazo. La composición de recubrimiento antiincrustante incluye un copolímero hidrolizable (A) y un agente antiincrustante (B), en donde el copolímero hidrolizable (A) es un copolímero que contiene un enlace salino metálico que tiene una unidad componente derivada de un monómero (a21) representado por la fórmula general: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_2)-\text{COO}-\text{M}-\text{O}-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_2)=\text{CH}_2$, en donde M es zinc o cobre, y R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y una unidad componente derivada de otro monómero insaturado (a22) copolimerizable con el monómero (a21), y en donde el agente antiincrustante (B) incluye al menos medetomidina.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de compuestos antiincrustantes que, además de la capacidad antiincrustante, tengan propiedades deseadas y mejoradas para su uso en recubrimientos y materiales usados en instalaciones y equipos subacuáticos o sumergibles.

Resumen

Un objetivo general es proporcionar polímeros antiincrustantes que actúan como portadores poliméricos de agentes antiincrustantes y monómeros que puedan polimerizarse en tales polímeros antiincrustantes.

Un objetivo particular es proporcionar polímeros antiincrustantes y monómeros que puedan usarse en recubrimientos de superficie en instalaciones y equipos submarinos o sumergibles.

Estos y otros objetivos se cumplen con las realizaciones según se describen en la presente descripción.

La presente invención está definida por las reivindicaciones independientes. Otras realizaciones de la invención se definen por las reivindicaciones dependientes.

Un aspecto de la invención se refiere a un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición. Al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un monómero de medetomidina. El método comprende hacer reaccionar un monómero polimerizable que comprende un sitio electrofílico con medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para unir covalentemente medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, al monómero a través de un enlace hidrolizable formado entre el sitio electrofílico y un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un polímero antiincrustante. El método comprende polimerizar monómeros que comprenden medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente al monómero a través de un enlace hidrolizable y opcionalmente monómeros que carecen de medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para formar un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición derivadas de monómeros. Al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un polímero antiincrustante. El método comprende una medetomidina de unión covalente, o un enantiómero, una base o una sal de la misma un polímero que comprende una pluralidad de unidades de repetición de modo que al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a las unidades de repetición a través de un enlace hidrolizable.

Los compuestos antiincrustantes de la presente invención, es decir, polímeros antiincrustantes y monómeros polimerizables, tienen varias ventajas en comparación con el uso de medetomidina libre en recubrimientos antiincrustantes. Los compuestos antiincrustantes mejoran la vida útil del recubrimiento antiincrustante mediante la distribución uniforme del agente antiincrustante, es decir, la medetomidina, a lo largo del recubrimiento antiincrustante y controlan la tasa de liberación de medetomidina a partir de los compuestos antiincrustantes en el recubrimiento antiincrustante. Como consecuencia, se puede usar menos medetomidina en el recubrimiento antiincrustante en comparación con el recubrimiento antiincrustante que comprende medetomidina libre y aún logrando efectos antiincrustantes correspondientes. Los compuestos antiincrustantes también permiten la formulación de

recubrimientos antiincrustantes sin la necesidad de portadores inorgánicos, tales como partículas de óxido metálico y, por tanto, permiten formular recubrimientos libres de metal.

Breve descripción de las figuras

Las realizaciones, junto con otros objetivos y ventajas de las mismas, pueden entenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción conjuntamente con las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 ilustra un esquema de reacción para la producción de 1-{4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il}-2-metilprop-2-en-1-ona (**M1**), 4-[1-(2, 3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-ene-1-sulfonil)-1*H*-imidazol (**M2**) y 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metanosulfonil)-1*H*-imidazol (**M0**) según una realización.

La figura 2 ilustra un esquema de reacción para la producción de prop-2-en-1-il 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato (**M3**), 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**M4**) y prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo (**M5**) según una realización.

La figura 3 ilustra un esquema de reacción para la producción de 2-metilprop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-2-carbonil}amino)etilo (**M6**) y medetomidina (**PSB**) según una realización.

La figura 4 ilustra estructuras de metacrilato de metilo (MMA), dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) y azobisisobutironitrilo (AIBN) usado para producir copolímeros según diversas realizaciones.

La figura 5 es un diagrama que ilustra la liberación dependiente del tiempo de medetomidina a partir de poliestireno de medetomidina (**PSB**).

La figura 6 ilustra la concentración de medetomidina (nM) en el medio de incubación (tampón fosfato 0,05 M pH 8,0 con NaCl al 3 %) representado frente al tiempo de incubación para las tres temperaturas de incubación evaluadas: (A): +5 °C, (B): temperatura ambiente (TA) y (C): +50 °C.

La figura 7 ilustra la cantidad de medetomidina liberada (pmol) representada frente al periodo de incubación desde el día 1 (24 h) hasta el día 21 (504 h), considerado como el periodo constante de liberación del compuesto. Las pendientes se calcularon y representan pmol de medetomidina por hora. (A): +5 °C, (B): temperatura ambiente (TA) y (C): +50 °C.

La figura 8 ilustra esquemáticamente un polímero que contiene medetomidina y su hidrólisis para liberar medetomidina libre. A: polímero, copolímero (aglutinante o partícula polimérica) con medetomidina unida covalentemente al polímero; B: polímero soluble en agua; C: medetomidina libre lista para actuar como antiincrustante; D: En contacto con la hidrólisis del agua tiene lugar y se libera medetomidina libre. El mismo proceso hace que el residuo de polímero sea más soluble en agua, lo que a su vez ayuda a pulir y actualizar la superficie.

La figura 9 muestra paneles de PMMA de control de epoxi tras 13 semanas de inmersión.

La figura 10 muestra la formulación de medetomidina libre de paneles 13 semanas de inmersión.

La figura 11 muestra la formulación #2 paneles de PMMA 13 semanas de inmersión.

La figura 12 muestra la formulación #3 de los paneles de PMMA 13 semanas de inmersión.

La Fig. 13 muestra la formulación #4 paneles de PMMA 13 semanas de inmersión.

La figura 14 muestra la formulación #5 paneles de PMMA 13 semanas de inmersión.

La figura 15 muestra la formulación #6 paneles de PMMA 13 semanas de inmersión.

Descripción detallada

Los anteriores y otros aspectos de las realizaciones se describirán ahora en mayor detalle con respecto a la descripción y metodologías proporcionadas en la presente memoria. Debe apreciarse que la invención puede realizarse de diferentes formas y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones expuestas en la presente descripción. Más bien, estas realizaciones se proporcionan de tal modo que la presente descripción sea minuciosa y completa, y transmita completamente el ámbito de la invención al experto en la técnica.

El experto en la técnica entenderá que la terminología utilizada en la descripción de la presente memoria tiene únicamente el fin de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa de la invención. Salvo que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones, incluidos los términos y expresiones técnicas y científicas, usados

en la descripción tienen el mismo significado que entendería comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

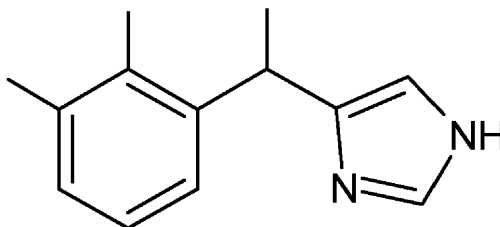
Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” también pretenden incluir las formas en plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, tales referencias se pueden reemplazar con una referencia a “uno o más”, p. ej., uno, del componente o elemento integrante pertinente. Como se usa en la presente memoria, se entenderá que todas las referencias a “uno o más” de un componente o número entero pertinente, se refieren a desde uno hasta una pluralidad, p. ej., dos, tres o cuatro, de tales componentes o elementos integrantes. Se entenderá que las referencias a “uno o más” de un componente o elemento integrante pertinente incluirán una referencia pertinente a uno de tales elementos integrantes. También, como se usa en la presente descripción, “y/o” se refiere y abarca todas y cada una de las posibles combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Además, el término “aproximadamente”, como se usa en la presente memoria cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura y similares, se refiere a variaciones del 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 %, o incluso 0,1 % de la cantidad especificada. Cuando se usa un intervalo, p. ej., un intervalo de x a y, significa que el valor medible es un intervalo de desde aproximadamente x hasta aproximadamente y, o cualquier intervalo o valor en este, incluyendo x e y. Se entenderá, además, que las expresiones “comprende” y/o “comprendiendo/que comprende”, cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, elementos integrantes, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos indicados, pero no excluyen la presencia o adición de otra u otras características, elementos integrantes, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos adicionales.

“Cantidad eficaz”, como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto, composición y/o formulación que sea suficiente para producir un efecto deseado.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones a las que se hace referencia en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad. En caso de que la terminología sea contradictoria, prevalece la presente memoria descriptiva.

Las presentes realizaciones se refieren en general a compuestos antiincrustantes, a métodos para producir tales compuestos antiincrustantes y al uso de los mismos en recubrimientos de superficie.

La medetomidina, también denominada $(\pm)$ -4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol, véase la fórmula I, es un agonista del adrenorreceptor α_2 altamente selectivo. Hay dos tautómeros del grupo imidazol de medetomidina que dan como resultado 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol tal como se muestra en la fórmula I o su tautómero 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol.



(I)

La medetomidina es un inhibidor altamente eficiente de los percebes e impide el asentamiento larval ya a bajas concentraciones, 1-10 nM. La medetomidina interactúa con los receptores de octopamina en la larva cipris de percebe, lo que causa que las patas de las larvas pateen y, por lo tanto, evita que las larvas se asienten sobre la superficie que contiene medetomidina o liberadora. La medetomidina también ha demostrado tener efecto sobre otra incrustación dura, tal como los gusanos de tubo.

La medetomidina es una mezcla racémica de los dos enantiómeros ópticos, los isómeros ópticos *levo*- y *dextro*-rotatorios (*Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 259: 848-854, 1991; *European Journal of Pharmacology*, 195: 193-199, 1991) con nombres genéricos levomedetomidina y dexmedetomidina, respectivamente. Un proceso para la preparación de la mezcla racémica de medetomidina e intermedios relacionados, se describe en WO 2011/070069. Muchas de las síntesis de medetomidina anteriores usaron como materia prima derivados de imidazol 4-sustituido costosos. Sin embargo, la síntesis presentada en el documento WO 2011/070069 se elabora a partir de materias primas asequibles comercialmente disponibles, en donde, en cambio, el anillo de imidazol se forma durante la síntesis. El documento WO 2013/014428 describe un proceso novedoso de preparación de medetomidina, incluyendo productos intermedios novedosos de la misma, evitando un uso potencialmente desventajoso de derivados de imidazol como material de partida. El documento WO 2016/120635 se refiere a nuevos procesos para la preparación de productos intermedios, tales como 3-arilbutanales, útiles en la síntesis de medetomidina.

Los términos medetomidina, dexmedetomidina y levomedetomidina, tal como se usan en el presente documento, incluyen sales, bases y solvatos de estos, a menos que se indique específicamente de otra manera. Las sales aceptables de medetomidina, dexmedetomidina y levomedetomidina, incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Tales sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o una forma de base libre de medetomidina, dexmedetomidina y levomedetomidina, con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuados, opcionalmente, en un disolvente, o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la eliminación del disolvente, o del medio, usando técnicas normalizadas, por ejemplo, al vacío o por liofilización. Las sales también se pueden preparar mediante el intercambio de un contraión de medetomidina, dexmedetomidina y levomedetomidina, en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, por medio del uso de una resina de intercambio iónico adecuada. Un ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, de una sal de medetomidina es clorhidrato de medetomidina. Para evitar dudas, otros derivados aceptables de medetomidina, dexmedetomidina y levomedetomidina se incluyen dentro del alcance de la invención, por ejemplo, solvatos, etc.

Los enantiómeros de medetomidina se pueden aislar y separar entre sí mediante la separación de mezclas racémicas u otras mezclas de los enantiómeros, por medio del uso de resolución quiral o de una cromatografía de columna quiral conocida en la técnica. Alternativamente, el enantiómero deseado puede prepararse por síntesis enantio-selectiva, también denominada síntesis quiral o síntesis asimétrica, que se define como una reacción química, o secuencia de reacción, en la cual se forman uno o más elementos nuevos de quiralidad en una molécula de sustrato y que produce los productos estereoisoméricos en cantidades desiguales.

La forma básica de medetomidina es distribuida por la empresa I-Tech AB con el nombre de producto SELEKTOPE®.

Se ha sugerido que la medetomidina se utilice en forma libre, es decir, como moléculas de medetomidina libres, en composiciones antiincrustantes, permitiendo así que las moléculas de medetomidina se difundan a través de un recubrimiento antiincrustante al recubrir una superficie con la composición antiincrustante. Esto puede provocar que el recubrimiento antiincrustante se agote de medetomidina demasiado rápido y reduzca la vida útil del recubrimiento antiincrustante. Por tanto, se ha sugerido que la medetomidina unida a los portadores reduce este riesgo y ayuda a controlar la tasa de lixiviación. Hasta ahora, los portadores en forma de partículas de óxido metálico, en particular óxido de zinc (ZnO) u óxido de cobre (I) (Cu₂O) o partículas de óxido de cobre (II) (CuO), se han usado en la composición antiincrustante (documento US 2006/0201379). Sin embargo, tales partículas de óxido metálico limitan las aplicaciones de las composiciones antiincrustantes ya que puede haber un deseo de tener composiciones antiincrustantes libres de zinc o cobre.

La presente invención se basa en el uso de monómeros polimerizables como portador para medetomidina y donde estos monómeros polimerizables pueden polimerizarse adicionalmente en polímeros que actúan como portadores poliméricos del agente antiincrustante medetomidina. Tales monómeros y polímeros de medetomidina resuelven el problema de la fuga de medetomidina libre demasiado rápida de los recubrimientos antiincrustantes y, por tanto, mejoran la vida útil de los recubrimientos antiincrustantes. Además, este control mejorado de la tasa de lixiviación de medetomidina se logra sin la necesidad de usar partículas de óxido metálico.

En algunas composiciones antiincrustantes, puede no ser posible añadir medetomidina directamente debido a problemas de incompatibilidad. Por ejemplo, un disolvente para medetomidina puede no ser compatible con otros componentes de la composición antiincrustante y/o cualquier partícula de óxido metálico usada como portadores de medetomidina puede limitar el uso de componentes adicionales debido a problemas incompatibles. Un problema relacionado es que algunos sistemas aglutinantes usados en composiciones antiincrustantes son sensibles a la adición de aditivos, incluyendo biocidas orgánicos, tales como medetomidina libre, que puede desencadenar la gelificación de la composición antiincrustante. Este problema puede eliminarse o al menos reducirse uniéndola a un monómero o portador polimérico según la invención.

A continuación, varios aspectos y realizaciones de la presente invención se describen en mayor detalle con referencia a la medetomidina. Estos aspectos y realizaciones también abarcan un enantiómero de medetomidina, tal como dexmedetomidina o levomedetomidina, una sal de medetomidina, una sal de dexmedetomidina, o una sal de levomedetomidina, o una base de medetomidina, una base de dexmedetomidina, o una base de levomedetomidina colectivamente denotada medetomidina, o un enantiómero, base o sal del mismo en el presente documento. Por tanto, la referencia a la medetomidina en el presente documento debe considerarse como relativa a la medetomidina, una sal de medetomidina, una base de medetomidina, dexmedetomidina, una sal de dexmedetomidina, una base de dexmedetomidina, levomedetomidina, una sal de levomedetomidina y/o una base de levomedetomidina, a menos que se indique lo contrario.

Un aspecto de la invención se refiere a un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición. Según la invención, al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable.

El polímero antiincrustante de la invención comprende una pluralidad de monómeros, también denominados unidad de repetición o unidad de repetición en la técnica, de los cuales al menos una porción de la misma son portadores de medetomidina, es decir, comprende medetomidina unida a la unidad de repetición a través de un enlace covalente hidrolizable. Por tanto, el polímero antiincrustante comprende una pluralidad de unidades de repetición derivadas de monómeros. El enlace covalente entre la medetomidina y al menos una porción de las unidades de repetición en el polímero antiincrustante significa que estas unidades de repetición y, por tanto, el polímero antiincrustante actúan o actúa como un portador de medetomidina. El enlace covalente es, sin embargo, hidrolizable. Esto significa que la medetomidina puede liberarse de las unidades de repetición en el polímero antiincrustante mediante hidrólisis cuando está en contacto con el agua, véase la figura 8. Dicha hidrólisis del enlace covalente permite una liberación controlada y lixiviación de medetomidina libre a partir de un recubrimiento antiincrustante hecho de y que comprende el polímero antiincrustante de la invención.

Una ventaja adicional de la medetomidina de unión covalente a monómeros o unidades de repetición derivadas de tales monómeros a través de un enlace hidrolizable es que el polímero antiincrustante se vuelve más hidrófilo y el agua soluble en la medetomidina se hidroliza a partir de sus unidades de repetición. Una superficie de un recubrimiento antiincrustante que comprende los polímeros antiincrustantes se pulirá y refrescará debido a la hidrólisis. Por tanto, dicha acción de pulido y refrescado provocada por la hidrólisis del enlace covalente entre la medetomidina y las unidades de repetición en el polímero antiincrustante contribuirá aún más a la capacidad antiincrustante del recubrimiento antiincrustante que comprende los polímeros antiincrustantes de la presente invención.

El polímero antiincrustante de la presente invención podría ser un homopolímero, es decir, un polímero que contiene sólo un único tipo de unidades de repetición, es decir, monómeros, que comprenden medetomidina. Por tanto, en tal realización, el polímero antiincrustante es un homopolímero de unidades de repetición que comprenden medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.

Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de tal homopolímero son homopolímeros hechos de unidades de repetición o monómeros seleccionados del grupo que consiste en un metacrilato de medetomidina, tal como 1-[4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona (**M1**) o 1-[5-[1-(2, 3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona, 2-metilprop-2-enoato de 2-([4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino) etilo (**M6**) o 2-metilprop-2-enoato de 2-([5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino)etilo; una medetomidina de alilsulfonilo, tal como 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-eno-1-sulfonil)-1*H*-imidazol (**M2**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-eno-1-sulfonil)-1*H*-imidazol; una medetomidina de alilo, tal como prop-2-en-1-il 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato (**M3**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato de prop-2-en-1-ilo, 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (**M4**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida; un acrilato de medetomidina, tal como prop-2-enoato de 2-([4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino)etilo (**M5**) o prop-2-enoato de 2-([5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino)etilo; y una medetomidina de sililo, tal como prop-2-enoato de 2-([4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino)etilo (**M10**) o prop-2-enoato de 2-([5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil]amino)etilo, 2-metilprop-2-enoato de 3-(4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-dimetilsilil)propilo (**M11**) o 2-metilprop-2-enoato de 3-(5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-dimetilsilil)propilo.

En una realización, el homopolímero se selecciona del grupo que consiste en un poli(metacrilato de medetomidina), una poli(alilsulfonil medetomidina), una poli(alil medetomidina), un poli(acrilato de medetomidina) y una poli(silil medetomidina).

La presente invención, sin embargo, no se limita a polímeros antiincrustantes en forma de homopolímeros. Por tanto, el polímero antiincrustante puede estar alternativamente en forma de un copolímero, es decir, un polímero que contiene dos o más tipos de unidades de repetición, es decir, monómeros. Por tanto, en una realización, el polímero antiincrustante es un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma. Por tanto, en este copolímero el mismo tipo de unidad de repetición se usa en la polimerización para formar el polímero antiincrustante. Sin embargo, algunas de estas unidades de repetición comprenden medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable, mientras que las unidades de repetición restantes en el copolímero no comprenden ninguna medetomidina.

Alternativamente, el polímero antiincrustante podría ser un copolímero de diferentes tipos de unidades de repetición. En una realización, el polímero antiincrustante es un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, un segundo tipo diferente de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y/u opcionalmente el segundo tipo diferente de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma. En esta realización, tanto la primera como la segunda unidad de repetición contienen medetomidina unida covalentemente mediante un enlace hidrolizable. En otra realización, el polímero antiincrustante es un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, un segundo tipo diferente de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero,

base o sal de la misma. En esta realización, la medetomidina sólo está unida covalentemente al primer tipo de unidades de repetición, mientras que el segundo tipo de unidades de repetición no comprende ninguna medetomidina unida covalentemente.

5 La invención también abarca un copolímero que comprende más de dos tipos de unidades de repetición. En tal realización, todos los diferentes tipos de unidades de repetición pueden comprender medetomidina unida covalentemente a las mismas a través de un enlace hidrolizable o sólo uno o una porción de los diferentes tipos de unidades de repetición se usa como portador de medetomidina.

10 Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de monómeros o unidades repetitivas que carecen de medetomidina unida covalentemente a los mismos pueden seleccionarse entre los monómeros o unidades de repetición descritos anteriormente y pueden, incluir también metacrilato de metilo (MMA), metacrilato de metilo, metacrilato de butilo (BMA), acrilato de butilo, acrilato de 2-metoxietilo (MEA), metacrilato de tri-isopropilsililo y/o acrilato de tri-isopropilsililo (TIPSA).

15 Ejemplos ilustrativos, pero no limitativos, de copolímeros incluyen un copolímero entre cualquiera de los monómeros **M0** a **M11** y al menos otro monómero que carece de medetomidina tal como se mencionó anteriormente, es decir, MMA, BMA, acrilato de butilo, MEA, metacrilato de tri-isopropilsililo y/o TIPSA. Como ejemplos ilustrativos, el copolímero podría ser un copolímero entre **M6** y MMA, tal como copolímero CP6R1 o CP6R2 tal como se describe en el presente documento; un copolímero entre **M5** y MMA, tal como el copolímero CP5R1 tal como se describe en el presente documento, un copolímero entre **M6**, MMA y TIPS, un copolímero entre **M5**, MMA y TIPS, un copolímero entre **M6**, MMA, TIPSA y MEA; un copolímero entre **M6**, MMA, TIPSA y BMA; un copolímero entre **M5**, MMA, TIPSA y MEA; o un copolímero entre **M5**, MMA, TIPSA y BMA.

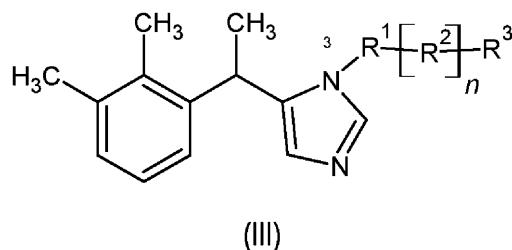
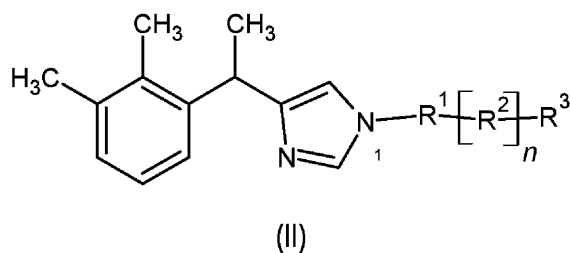
25 Un monómero polimerizable comprende medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente al monómero polimerizable a través de un enlace hidrolizable.

En una realización, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se une covalentemente al monómero a través del enlace hidrolizable entre un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el monómero.

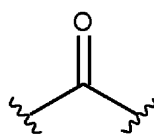
30 El anillo de imidazol de medetomidina comprende dos átomos de nitrógeno en la posición 1 y 3, de los cuales el nitrógeno con un hidrógeno unido está en la posición 1. En una realización, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se une covalentemente al monómero a través del enlace hidrolizable entre un nitrógeno en la posición 1 en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el monómero.

35 En una realización particular, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se une covalentemente al monómero a través del enlace hidrolizable entre un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y un carbono, silicio o azufre en el monómero. Por tanto, en esta realización particular, el enlace hidrolizable es un enlace N-C, N-Si o N-S.

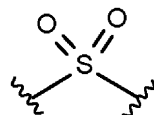
40 En una realización, el monómero que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, tiene una fórmula general II o III:



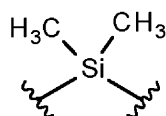
65 En una realización, R¹ se selecciona del grupo que consiste en carbonilo, sulfonilo y dimetilsililo. Por tanto, en una realización particular R¹ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula IV a VI:



(IV)

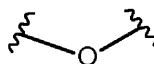


(V)

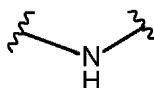


(VI)

En una realización, R^2 se selecciona del grupo que consiste en oxígeno y amina. Por tanto, en una realización particular R^2 se selecciona del grupo que consiste en la fórmula VII y VIII:



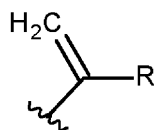
(VII)



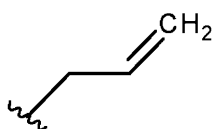
(VIII)

En una realización, n es 0 o 1.

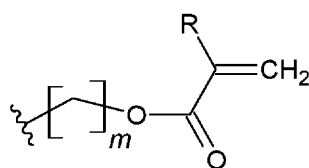
En una realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en la fórmula IX a XIV:



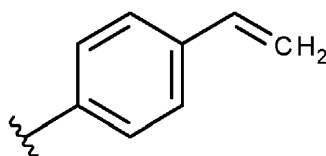
(IX)



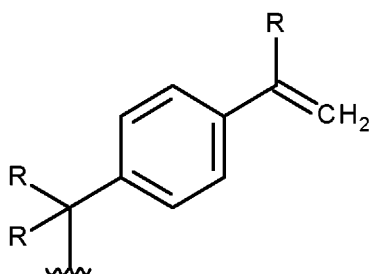
(X)



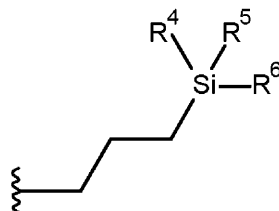
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

En una realización, R es independientemente H o alquilo, preferiblemente un alquilo C1 a C6 y, más preferiblemente, un alquilo C1 a C4. En una realización particular, R es independientemente H, metilo o etilo, preferiblemente H o metilo. En una realización, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente alcoxilo, preferiblemente un alcoxilo C1 a C6, y más preferiblemente un alcoxilo C1 a C4. En una realización particular, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente metoxilo, etoxilo o propoxilo. En una realización, m es 0, 1, 2 o 3

En una realización, el monómero que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se selecciona del grupo que consiste en un metacrilato de medetomidina, tal como 1-{4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-2-metilprop-2-en-1-ona (**M1**) o 1-{5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-il}-2-metilprop-2-en-1-ona, 2-metilprop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino) etilo (**M6**) o 2-metilprop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino); una medetomidina de alilsulfonilo, tal como 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-eno-1-sulfonil)-1H-imidazol (**M2**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-eno-1-sulfonil)-1H-imidazol; una medetomidina de alilo, tal como prop-2-en-1-il 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato (**M3**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carboxilato de prop-2-en-1-ilo, 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-N-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (**M4**) o 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-N-(prop-2-en-1-il)-1H-imidazol-1-carboxamida; un acrilato de medetomidina, tal como prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino)etilo (**M5**) o prop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino)etilo; y una medetomidina de sililo, tal como prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino)etilo (**M10**) o prop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, 2-metilprop-2-enoato de 3-(4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-dimetilsilil)propilo (**M11**) o 2-metilprop-2-enoato de 3-(5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol-1-dimetilsilil)propilo.

La presente invención también se refiere a una composición antiincrustante que comprende un polímero según las realizaciones y/o un monómero según las realizaciones y un disolvente.

En una realización, la composición antiincrustante comprende el polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición, de las cuales al menos una porción comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unido covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable y el disolvente.

En otra realización, la composición antiincrustante puede comprender, además del polímero antiincrustante y el disolvente, también monómeros de los cuales al menos una porción de los mismos comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unido covalentemente al monómero a través de un enlace hidrolizable. Por tanto, en esta realización, la composición antiincrustante también comprende monómeros no polimerizados que pueden portar medetomidina.

En una realización, la composición antiincrustante también puede comprender medetomidina libre, o el enantiómero, base o sal de la misma, no unida covalentemente a ningún monómero o unidad de repetición.

En una realización, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en xileno, tolueno, 1-metoxi-2-propanol, 1-metoxi-2-propanoilo, metil isobutil cetona, nafta disolvente y una mezcla de los mismos.

La composición antiincrustante puede comprender opcionalmente otros componentes que incluyen, pero no se limitan a, uno o más pigmentos, tales como Cu_2O , ZnO , TiO_2 y/o un óxido de hierro (Fe_xO_y), una o más cargas o extensores, tales como talco, CaCO_3 , BaSO_4 y/o mica (filosilicatos), uno o más modificadores de la reología, tales como sílice pirógena, sílice y/o arcilla, y/o uno o más biocidas.

En una realización, al menos otro biocida, distinto de medetomidina, se incluye en la composición antiincrustante. Este al menos otro biocida podría ser un agente antiincrustante, un algicida, un fungicida, un herbicida o una combinación de estos.

Ejemplos no limitantes, pero ilustrativos, de tales biocidas, distintos de medetomidina, que puedan usarse según las realizaciones, se enumeran en WO 2012/175469 de la página 11, línea 16 a la página 12, línea 10, y en WO 2013/182641 de la página 10, línea 22 a la página 13, línea 2, cuya enseñanza se incorpora en la presente descripción como referencia con respecto a los biocidas que pueden usarse según las realizaciones.

Otros biocidas no limitativos que pueden usarse según las realizaciones, incluyen, pero no se limitan a, clorotalonil (2,4,5,6-tetraclorobenceno-1,3-dicarbonitrilo), diclofluanida (N-{[dicloro(fluoro)metil]sulfanil}-N',N'-dimetil-N-fenilsulfúrica diamida), DCOIT (4,5-dicloro-2-n-octil-4-isotiazolin-3-ona), cibutrina (2-N-ter-butil-4-N-ciclopropil-6-metilsulfanil-1,3,5-triazina-2,4-diamina), DCMU (3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea), toliifluanida (N-[dicloro(fluoro)metil]sulfanil-N-(dimetilsulfamoil)-4-metilanol), piritiona de zinc (bis(2-piridiltio)zinc 1,1'-dióxido), piritiona de cobre (bis(2-piridiltio)cobre 1,1'-dióxido), cibutrina (2-N-ter-butil-4-N-ciclopropil-6-metilsulfanil-1,3,5-triazina-2,4-diamina), etano-1,2-diilbis(ditiocarbamato) de zinc, bis(dimetiltiocarbamatos) de zinc, bis(dimetiltiocarbamatos de zinc, polímero de manganeso etileno-1,2-bisditiocarbamato, 4-bromo-2-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (tralopirilo), y una mezcla de los mismos.

La medetomidina tiene acciones específicas contra la incrustación dura, en particular, los cípridos de percebes, pero, típicamente, ningún efecto sobre el crecimiento de algas. En consecuencia, al menos otro biocida, tal como un algicida, podría usarse, además, para evitar el crecimiento de algas.

La composición antiincrustante, el polímero y los monómeros según la invención pueden incluirse en un recubrimiento de superficie, tal como un recubrimiento antiincrustante, una película antiincrustante o una pintura antiincrustante, de un artículo, tal como un dispositivo o estructura subacuático o sumergible. La composición antiincrustante puede considerarse entonces como una composición o formulación de recubrimiento antiincrustante, una composición o formulación de película antiincrustante o una composición o formulación de pintura antiincrustante. Por tanto, el artículo comprende un recubrimiento de superficie con un polímero según la invención, un monómero según la invención y/o una composición antiincrustante según la invención en al menos una porción de una superficie del artículo diseñado o configurado para sumergirse en agua para inhibir la bioincrustación marina de la superficie.

Por ejemplo, la composición o polímero antiincrustante podría aplicarse como un recubrimiento, película o pintura sobre el dispositivo o estructura subacuático o sumergible, tal como en forma de recubrimiento por pulverización, película o pintura.

El artículo podría ser un túnel de hélice, una paleta guía, una defensa, un equipo de amarre, una cuerda subacuática, un cable subacuático, una red subacuática, basco o casco de barco, etc., como ejemplos ilustrativos, pero no limitativos.

Cuando el recubrimiento de superficie del artículo se sumerge y entra en contacto con el agua del enlace covalente entre medetomidina y unidades de repetición en el polímero y/o entre medetomidina y unidades monoméricas libres en el recubrimiento de superficie se hidroliza para liberar de este modo la medetomidina del recubrimiento de superficie, véase la figura 8. La medetomidina libre puede actuar entonces como agente antiincrustante e inhibir la bioincrustación marina sobre la superficie sumergida del artículo.

La tasa de liberación de medetomidina puede controlarse de varias maneras, incluyendo la concentración del polímero antiincrustante en el recubrimiento de superficie. Una concentración más alta del polímero antiincrustante generalmente conduce a una mayor tasa de liberación de medetomidina y una liberación prolongada de medetomidina. Además, la proporción de medetomidina que porta unidades de repetición en el polímero antiincrustante afecta a la velocidad de liberación de la forma de medetomidina. Por tanto, un mayor porcentaje de medetomidina que porta unidades de repetición en el polímero antiincrustante generalmente conduce a una mayor tasa de liberación de medetomidina y una liberación prolongada de medetomidina. Además, mediante el uso de diferentes tipos de medetomidina que portan unidades de repetición en el polímero antiincrustante, la tasa de liberación de medetomidina del recubrimiento de superficie puede controlarse y adaptarse para cumplir con una tasa de liberación objetivo. Además, la liberación de medetomidina del polímero antiincrustante depende de la hidrofilia o hidrofobia del polímero antiincrustante y de una película de pintura que comprende el polímero antiincrustante.

Una molécula de medetomidina libre se difundirá libremente a través de un recubrimiento de superficie que interactúa con otros constituyentes de recubrimiento dependiendo de la fórmula. Esto puede hacer que el recubrimiento de superficie se agote de medetomidina demasiado rápido y reduzca la vida útil antiincrustante del recubrimiento de superficie. La unión de la medetomidina a un portador polimérico o monomérico reducirá este riesgo y, además, permitirá controlar la tasa de liberación o lixiviación. Además, unir covalentemente la medetomidina a las unidades de repetición en el polímero antiincrustante dispersará más uniformemente la medetomidina en la composición antiincrustante durante la fase de la formulación.

En determinadas composiciones antiincrustantes, puede no ser posible añadir medetomidina directamente debido a incompatibilidad. Por ejemplo, un disolvente para la medetomidina puede no ser compatible con al menos algunos de los otros componentes en la composición antiincrustante.

Además, mediante la unión de medetomidina a unidades de repetición en un polímero, el polímero puede actuar como portador del agente antiincrustante. El polímero puede usarse entonces o bien como aglutinante, tal como solo o en combinación con otros polímeros, en la composición antiincrustante o bien como una medetomidina de inmovilización de partículas portadora en el recubrimiento de superficie hasta que sea necesario. Además, cuando el recubrimiento de superficie está en contacto con el agua, el agua penetrará en el recubrimiento de superficie y desencadenará la hidrólisis para liberar medetomidina. Al mismo tiempo, los polímeros se hacen más solubles en agua, lo que a su vez pule y refresca el recubrimiento de superficie.

Los polímeros antiincrustantes de la invención pueden actuar como portadores libres de metal de medetomidina, evitando así la liberación de zinc y cobre al agua en comparación con los portadores basados en óxido metálico usados previamente. Por tanto, la composición antiincrustante de la invención puede estar en forma de una composición libre de zinc y cobre.

La unión de la medetomidina a unidades de repetición de un polímero antiincrustante inhibe además los problemas asociados a determinados sistemas aglutinantes, tales como los acrilatos de sílice, sensibles a las moléculas libres de medetomidina que provocan una gelificación no deseada.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un monómero de medetomidina. El método comprende hacer reaccionar un monómero polimerizable que comprende un sitio electrofílico con medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para unir covalentemente medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, al monómero a través de un enlace hidrolizable formado entre el sitio electrofílico y un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.

En una realización, el método comprende además disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, en un disolvente para formar una disolución de medetomidina y añadir el monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En una realización particular, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y diisopropiletilamina se disuelven en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En esta realización particular, se añade cloroformiato de alilo como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En otra realización particular, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente piridina se disuelven en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En esta realización particular, el isocianato de alilo se añade como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En una realización particular adicional, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y trimetilamina se disuelven en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En esta realización particular, se añade cloruro de 2-propenilsulfonilo como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En otra realización particular, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina se disuelven en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En esta realización particular, se añade anhídrido metacrílico o cloruro de metacrilato como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En una realización particular adicional, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se disuelve en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En una realización opcional, se puede añadir piridina como catalizador a la disolución de medetomidina. En esta realización particular, se añade metacrilato de isocianatoetil como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En aún otra realización particular, medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se disuelve en diclorometano para formar la disolución de medetomidina. En una realización opcional, se puede añadir piridina como catalizador a la disolución de medetomidina. En esta realización particular, se añade acrilato de isocianatoetil como monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.

En el particular descrito anteriormente, cualquiera de diclorometano, piridina y xileno, si lo hay, podría usarse como disolvente.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un polímero antiincrustante. El método comprende polimerizar monómeros que comprenden medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente al monómero a través de un enlace hidrolizable y opcionalmente monómeros que carecen de medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para formar un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición derivadas de monómeros, en donde al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unido covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de producción de un polímero antiincrustante. El método comprende una medetomidina de unión covalente, o un enantiómero, una base o una sal de la misma un polímero que comprende una pluralidad de unidades de repetición de modo que al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a las unidades de repetición a través de un enlace hidrolizable.

Ejemplos

Ejemplo 1

Un conjunto de monómeros se diseñaron basándose en acoplamientos de una parte polimerizable con el imidazol de medetomidina. La conexión hidrolizable entre la medetomidina y la parte polimerizable de la molécula se compone de uno de los siguientes enlaces/grupos funcionales: enlaces amida, sulfonamida, urea o carbamato. Al principio se utilizaba piridina, DMAP y/o Et₃N como catalizador en las reacciones, pero se descubrió que a menudo no era necesario un catalizador.

Preparación de 1-[4-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona (M1)

El compuesto **M1** se preparó a partir de la acilación del imidazol y se investigaron diversos agentes acilantes y reacciones. Tanto anhídrido metacrílico como cloruro de metacrililo proporcionaron **M1** tal como se muestra en la figura 1.

Se añadió gota a gota anhídrido metacrílico o cloruro de metacrililo (1,12 ml, 7,5 mmol, 1,5 equiv.) a una disolución de medetomidina (**I**) (1 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP; 0,061 g, 0,5 mmol, 10 % en moles) en diclorometano anhidro (DCM; 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y después se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando éter de petróleo:acetona (8:2) como eluyente para proporcionar la medetomidina acilada **M1** como un líquido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*): δ 8,00 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 5,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 8,1, 7,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, cloroformo-*d*): δ 166,75, 149,61, 142,24, 138,37, 137,49, 136,90, 134,20, 128,15, 125,58, 125,38, 124,37, 113,07, 35,12, 21,06, 20,42, 19,47, 14,96. El rendimiento con cloruro de metacrililo fue del 69 %, mientras que el rendimiento usando anhídrido metacrílico fue menor.

Las síntesis tal como se muestran en la figura 1 también se repitieron usando *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como reactivo de acoplamiento en lugar de DMAP dando como resultado sustancialmente el mismo rendimiento de **M1**.

Preparación de 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-eno-1-sulfonyl)-1*H*-imidazol (M2)

Se disolvieron medetomidina (200 mg, 1 mmol) y trietilamina (202 mg, 2 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Después de 30 min a -78 °C, se añadió cloruro de 2-propenilsulfonilo y la reacción se agitó 4 horas a -78 °C. Se añadieron cloruro de hidrógeno (1 M) y dietil éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. Cantidad en bruto 259 mg. La RMN mostró presencia de dos regioisómeros y otras impurezas.

Esto indica la producción de dos monómeros polimerizables que comprenden medetomidina unida al propenilsulfonilo a través de cualquiera de los dos nitrógenos de imidazol. La figura 1 ilustra el esquema de reacción para producir uno de los presentes monómeros polimerizables que comprenden medetomidina.

5 Preparación de prop-2-en-1-il 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato (M3)

Se disolvieron medetomidina (200 mg, 1 mmol) y diisopropiletilamina (194 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Se añadió cloroformiato de alilo y la disolución se agitó 3 h a -78 °C. Se añadieron agua y dietil éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. Cantidad en bruto 240 mg, rendimiento del 85 %. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,59 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 4,37 (q, 1H), 4,84 (d, 2H), 5,36 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,02-7,09 (b, 3H), 8,08 (d, 1H). La figura 2 ilustra el esquema de reacción para producir el presente monómero polimerizable que comprende medetomidina.

15 Preparación de 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (M4) -síntesis I

Se añadieron medetomidina (200 mg, 1 mmol) e isocianato de alilo (88 ml, 1 mmol) a diclorometano a temperatura ambiente (20-25 °C). La reacción se agitó 3 horas. Se añadieron agua y dietil éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. Cantidad en bruto 280 mg, rendimiento del 99 %. ¹H-RMN (CDCl₃): 1,50 (d, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,26 (q, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,89-7,01 (m, 3H), 7,14 (b, 1H), 8,05 (b, 1H). La figura 2 ilustra el esquema de reacción para producir el presente monómero polimerizable que comprende medetomidina.

Preparación de 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida (M4) - III

25 Se preparó alil medetomidina **M4** a partir de I e isocianato de alilo según el esquema de reacción ilustrado en la figura 2.

Se añadió isocianato de alilo (1,91 ml, 21,6 mmol, 2,94 equiv.) en tres porciones a una disolución de I (1,47 g, 7,36 mmol, 1,0 equiv.) y piridina (1,8 ml, 22,3 mmol, 3,04 equiv.) en diclorometano anhidro (7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El producto en bruto se volvió a disolver en tolueno y el disolvente se eliminó una vez más a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo/heptano (1:1) a acetato de etilo como eluyente para proporcionar puro (determinado mediante análisis CL-EM y análisis por CCF) **M4**. Después de la eliminación del disolvente, el producto purificado **M4** se disolvió en acetonitrilo/H₂O (1:1) y se liofilizó para producir 1,96 g (94 %) de **M4** cristalino puro.

Preparación de prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo (M5) y 2-metilprop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo (M6)

Se realizaron varias reacciones/preparaciones y se denominarán con una R seguido de un número como indicador siguiendo el monómero M5 o M6 correspondiente. En una síntesis inicial, se usó piridina como catalizador para ayudar en la reacción de conjugación de un isocianato con medetomidina. Se combinó metacrilato de isocianatoetilo (IEM) o acrilato de isocianatoetilo (IEA) con medetomidina al 5 % de exceso molar, véanse las figuras 2 y 3. En la síntesis inicial, se añadió piridina a tres veces la cantidad molar de medetomidina. En síntesis posteriores, la piridina se redujo a una razón equimolar con medetomidina o se eliminó. Esta reducción o eliminación de piridina simplifica la posterior purificación.

La tabla 1 proporciona un resumen de razones molares y tiempos de reacción para las diversas síntesis.

Tabla 1 - Resumen de razones molares y tiempos de reacción

	Medetomidina	Piridina	IEM o IEA*	DCM (g : ml)	Tiempo de reacción (h)
M6R1	1	3	1,05	5	4,5
M6R2	1	3	1,05	5	4,5
M6R3	1	0	1,05	5	72
M6R4	1	3	1,05	5	4,5
M6R5	1	1	1,05	5	24
M6R6	1	0	1,05	5	44
M5R1	1	0	1,05	6	24

*IEM se usó como isocianato en M6R1-M6R6 e IEA se usó como isocianato en M5R1

Protocolo de síntesis para M6R1, M6R2 y M6R4

Se sumergió un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml en un baño de aceite a temperatura regulada. En su boca más a la izquierda se introdujo gas nitrógeno. En su boca central, se colocó un tapón de vidrio que se podía quitar y poner para tomar muestras de la reacción en distintos momentos. En su boca más a la derecha, se colocó un condensador con agua corriente fría como refrigerante para evitar el escurrimiento del disolvente diclorometano (DCM).

Se disolvió en primer lugar medetomidina (M6R1: 5,0781 g; M6R2: 5,3057 g; M6R4: 5,03225 g) en 25 ml de DCM. A continuación, se introdujeron 6,03 ml de piridina, actuando como catalizador, en la disolución de medetomidina. A continuación se añadieron 3,71 ml de IEM gota a gota, apreciándose una reacción exotérmica por el aumento del sensor termopar por encima de la temperatura establecida. La reacción se llevó a cabo durante 4,5 h, ya que se observó que el pico de isocianato se había reducido considerablemente a partir de una lectura de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) a las 4 h.

Purificación

En la segunda preparación de **M4** anteriormente, el isocianato de alilo conjugado con medetomidina se purificó disolviendo la mezcla en bruto en tolueno y evaporando conjuntamente la piridina de la mezcla en un evaporador rotatorio a temperatura ambiente. Se siguió este procedimiento para M6R1, M6R2, M6R4.

La siguiente etapa era usar una columna de cromatografía ultrarrápida para separar la medetomidina y el isocianato sin reaccionar del aducto. El protocolo original usó un gradiente de acetato de etilo y heptano, disolviendo en primer lugar el producto en una mezcla 50:50. El M6R1 precipitó inmediatamente y formó un fragmento sólido donde era previamente una mezcla líquida pegajosa con algo de tolueno. M6R2 y M6R4 se almacenaron sin purificación por cromatografía ultrarrápida.

Se almacenaron M6R2 y M6R4 y se usaron en estudios químicos de caracterización y liberación sin purificación adicional para evitar la precipitación/reticulación no deseada de cadenas de isocianoato sin reaccionar.

Síntesis de M6R5

Se añadió medetomidina (5,03830 g) en 25 ml de DCM para disolución en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml. Se añadió piridina (2,01 ml). La temperatura de partida en el baño de aceite fue de 31,7 °C. Se añadió IEM (3,71 ml) por etapas de 200 µl. La mezcla se ejecutó durante 24 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se usó directamente para la polimerización de CP6R1.

Síntesis de M6R3 y M6R6

A partir del análisis por HPLC de M6R4, se determinó que la reacción tenía una eficiencia del 90 ±2 %. Para reducir el tiempo pasado en la eliminación de piridina, se intentó la síntesis de M6R3, M6R6 y M10R1 sin piridina.

Se disolvió en primer lugar medetomidina (M6R3: 1,0013 g; M6R6: 4,02450 g) en el disolvente de DCM (M6R3: 5 ml; M6R6: 20,53 ml) dentro del matraz de reacción. A continuación se añadió IEM gota a gota y el matraz se selló. Se tomaron muestras a diferentes intervalos de tiempo para controlar el grado de reacción. La síntesis se realizó mucho más tiempo (véase la tabla 6) para permitir el tiempo suficiente para que tenga lugar la reacción de adición.

Síntesis de M5R1

Se añadió medetomidina (5,03104 g) en 30 ml de DCM para disolución en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml. La temperatura de partida en el baño de aceite fue de 31,7 °C. Se añadió IEA (3,36 ml) por etapas de 200 µl.

Se precipitó M5R1 en heptano. Observaciones previas sobre el M6 mostraron que mantener el monómero a temperatura ambiente para descongelarlo para su uso lo hace insoluble a la acetona y a los disolventes, en los que antes era soluble. Sin embargo, este no fue el caso con M5R1. La suspensión de monómero/heptano se colocó en una campana extractora para evaporar el disolvente orgánico restante durante dos días. Se añadió acetona para resolubilizar y el monómero M5R1 se redisolvió con éxito.

Preparación de 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(metanosulfonil)-1*H*-imidazol (M0)

Se añadieron medetomidina (200 mg, 1 mmol) y trietilamina (152 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Después de 30 min se añadió cloruro de metano sulfonilo a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a -78 °C. Se añadieron dietil éter y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó. Cantidad 270 mg, rendimiento del 97 %. La RMN mostró dos regioisómeros en una razón de 1:1. Esto indica la producción de dos monómeros polimerizables que comprenden medetomidina unida al propenilsulfonilo a través de cualquiera de los dos nitrógenos de imidazol. La figura 1 ilustra el esquema de reacción para producir este compuesto de sulfonamida que contiene medetomidina **M0**.

Ejemplo 2

La estabilidad/tasa de hidrólisis del monómero se sometieron a prueba en dos configuraciones descritas a continuación

Configuración 1

Se estudió la estabilidad de los derivados carbamato (**M3**), urea (**M4**) y sulfonilo de medetomidina (**M2** y **M0**) en etanol y tampón salino tamponado con fosfato (PBS). Se usó cromatografía en capa fina (CCF) para seguir la descomposición de los derivados en medetomidina libre. La mayoría de los derivados almacenados a temperatura ambiente tardaron aproximadamente dos semanas en descomponerse. Si la temperatura de almacenamiento era de +6 °C no se observó descomposición.

Materiales y métodos

Se prepararon nueve viales. El vial 1 contenía el compuesto de referencia medetomidina disuelto en etanol (1 ml). Se añadió la sustancia **M2** (25 mg) a los viales 2 y 3. Se añadió la sustancia **M3** (25 mg) a los viales 4 y 5. Se añadió la sustancia **M4** (25 mg) a los viales 6 y 7 y la sustancia **M0** a los viales 8 y 9. El material sólido de los viales 2 a 9 se disolvió en etanol (1 ml) y tampón PBS pH 7,4 (1 ml) para imitar el agua de mar que contiene diferentes sales y tiene un pH ligeramente básico. Se eligió etanol como disolvente para aumentar la solubilidad de las sustancias. Durante el estudio, los viales 1, 3, 5, 7 y 9 se conservaron a temperatura ambiente, mientras que los viales 2, 4, 6 y 8 se almacenaron en un frigorífico a +6 °C. La estabilidad de los compuestos se estudió después de 0, 1, 2, 5, 6, 9, 13 y 15 días usando CCF y diclorometano - metanol (95-5) como eluyente.

Resultados

La muestra **M2** tenía un valor Rf de $\approx 0,6$, la muestra **M3** tenía un valor Rf de $\approx 0,8$, la muestra **M4** tenía un valor Rf de 0,55-0,60 y la muestra **M0** tenía un valor Rf de 0,7. La medetomidina tenía un valor Rf de 0,1. Después del segundo día, sólo los materiales de partida (monómeros que componen la medetomidina) eran visibles en todos los viales, lo que indicaba que no se había producido ninguna descomposición. Después de una semana, la descomposición de los derivados fue más visible, principalmente en los viales almacenados a temperatura ambiente. Después de dos semanas, la muestra **M2** sólo mostró medetomidina del vial almacenado a temperatura ambiente, mientras que el vial almacenado en el frigorífico mostró una mezcla de medetomidina y el material de partida. La muestra **M3** sólo mostró medetomidina del vial almacenado a temperatura ambiente, mientras que el otro vial almacenado en el frigorífico mostró una mezcla de medetomidina y el material de partida. Las muestras **M2** y **M3** parecían tener una estabilidad muy similar. La muestra **M4** fue estable cuando se almacenó en el frigorífico después de dos semanas, pero el vial almacenado a temperatura ambiente mostró descomposición en medetomidina, así como **M4** no hidrolizada. La muestra **M0** era estable a temperatura ambiente y en el frigorífico al cabo de dos semanas. Los resultados del experimento de estabilidad indicaron que el derivado de urea era el más estable y el derivado de carbamato era el menos estable. La estabilidad de los derivados de sulfonamida fue muy dependiente del tamaño del grupo alquilo.

Configuración 2

Materiales y métodos

La estabilidad de **M1** y **M4** se evaluó mediante cuantificación de la liberación de **I** en agua de mar artificial (NaCl al 3 %, pH 8,0). Para los experimentos, el compuesto **M1** (0,023 g) se suspendió en 5 ml de agua de mar artificial, mientras que **M4** (0,044 g) se suspendieron en 10 ml de agua de mar artificial. Las disoluciones se agitaron (300 rpm) a temperatura ambiente y se recogieron muestras a los 10, 15, 20 y 25 días. Las muestras se almacenaron en el congelador entre 2 y 2,5 meses antes del análisis de CL-EM.

Análisis de CL-EM

Se analizaron muestras de los estudios de liberación usando CL-EM. El sistema de CL-EM se componía de UPLC Acquity clase I con un Waters Xevo G2-S Qtof. La separación cromatográfica se obtuvo en una columna C18 con elución en gradiente (eluyente A, NH₄ al 0,1 % en agua MQ y eluyente B, acetonitrilo al 100 %). Las muestras (del congelador) se extrajeron con hexano y los extractos orgánicos se analizaron mediante CL-EM. Tres curvas de calibración externas para **I**, **M1** y **M4** se prepararon de la misma manera que las muestras y se usaron para la cuantificación.

Tanto la estabilidad de los monómeros en agua de mar artificial como la liberación potencial de **I** se estudiaron y se cuantificaron empleando CL-EM tal como se resume en la tabla 2.

Tabla 2 - Concentración de **I** (ng/ml) liberado de **M1** y **M4**

Compuesto	Tiempo de incubación (días)			
	10	15	20	25

M1	9330,0	9905,8	9748,8	9820,4
M4	5028,9	5592,2	5078,0	-*

* Ningún resultado debido a un problema técnico durante el análisis.

Todas las muestras de los estudios de estabilidad de los compuestos **M1** y **M4** arrojaron una cantidad casi constante de **I**. Esto sugiere o bien una hidrólisis rápida que tuvo lugar antes del primer punto de datos en el día 10 o bien una contaminación de **I** presente en la preparación del monómero. La concentración fue de ~9 µg/ml para **M1** y ~5 µg/ml para **M4**. Una hidrólisis completa de los dos monómeros arrojaría una concentración de 3,3 mg/ml para **I**, lo que puede ser indicativo de una baja contaminación residual de **I** sin reaccionar procedente de la síntesis de **M1** y **M4**. Al estar presente a una concentración de entre el 0,16-0,27 % en las muestras de monómero, dicha contaminación pequeña no sería fácilmente detectable con RMN o CL-EM y es posible que el **I** detectado de los estudios de estabilidad del monómero de hecho sea una contaminación. No se puede descartar un bajo grado de hidrólisis durante el almacenamiento de muestras (congelador).

Ejemplo 3

La polimerización de monómeros tanto como homopolímeros como copolímeros se realizó seguido de la caracterización tal como se describe a continuación.

Los polímeros de **M1** y **M4** se prepararon usando polimerización por radicales iniciada por irradiación UV según *Analytica Chimica Acta* 2001, 435: 19-24 y el método general para la polimerización es el siguiente.

Homopolimerización de **M1** y **M4**

Además, se prepararon homopolímeros de **M1** y **M4** para evaluar la reactividad de los monómeros individuales. Para la preparación de homopolímeros, **M1** y **M4** (0,26 g) se disolvieron en CHCl₃ (2 ml) y se añadió azobis isobutironitrilo (AIBN) (0,026 g). La disolución se purgó con N₂ (g) durante 5 min y se colocó en la cabina UV, donde se polimerizó durante 24 h iniciales. La inspección después de 24 h indicó un bajo grado de polimerización (disolución clara, no viscosa), por lo que se continuó la polimerización durante 24 h adicionales. El experimento se terminó después de 48 h y la disolución viscosa resultante se dejó secar a temperatura ambiente para eliminar el disolvente.

Copolimerización de **M1** y **M4** junto con MMA y EGDMA

Se prepararon copolímeros de **M1** y **M4** con metacrilato de metilo (MMA) y el reticulante dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA) empleando AIBN como iniciador de la polimerización por radicales libres, tal como se ilustra en la figura 4.

Se disolvieron 1,32 ml (7 mmol) y 745 µl de MMA (7 mmol) en CHCl₃ (5 ml) en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml. Se añadieron 89 mg de **M4** y AIBN (24 mg, 0,15 mmol) a la disolución, que posteriormente se purgó con N₂ (g) durante 5 min para eliminar el oxígeno del recipiente de reacción. El recipiente se selló y se colocó en una cabina UV a temperatura ambiente durante 24 h para que se curara a 365 nm, lo que produjo un monolito de polímero blanco sólido en el interior del vial.

Tras la polimerización, el monolito de polímero sólido se lavó con acetona (10 ml, desechados), se trituró con un mortero y mano de almirez (en una suspensión de acetona) y se pasó por un tamiz (60 µm) para generar una distribución homogénea de partículas de polímero para los estudios de liberación. Las partículas de polímero se sedimentaron a partir de acetona (descartada) y se secaron a temperatura ambiente antes de estudios adicionales.

Los polímeros preparados con sólo MMA como copolímeros no formaron polímeros sólidos, sino en su lugar geles transparentes debido a la falta de un monómero de reticulación. Estos polímeros también se lavaron con acetona antes del análisis.

Se preparó una gama de polímeros con composiciones variables de EGDMA y MMA y con los compuestos **I**, **M1** y **M4** incorporados (sólo incorporados de uno en uno y no en combinación) según la tabla 3.

Tabla 3 - Razones de la composición polimérica

	EGDMA:MMA 1:0 (razón molar)			EGDMA:MMA 0,5:0,5 (razón molar)			EGDMA:MMA 0:1 (razón molar)		
	Cantidad (mmol)	Masa (g)	Volumen (µl)	Cantidad (mmol)	Masa (g)	Volumen (µl)	Cantidad (mmol)	Masa (g)	Volumen (µl)
EGDMA	10,5	2,076	1977	7,0	1,388	1321	0	0	0
MMA	0	0	0	7,0	0,701	745	21,0	2,098	2231
AIBN	0,15	0,024		0,15	0,024		0,15	0,024	
CHCl ₃ (ml)			5000			5000			5000

I	0,3	0,062		0,3	0,063		0,3	0,063	
M1	0,3	0,084		0,3	0,084		0,3	0,084	
M4	0,3	0,089		0,3	0,089		0,4	0,089	

También se prepararon polímeros que incorporaban ~0,3 % de los monómeros **M1** y **M5** según las proporciones resumidas en la tabla 1. Además, también se prepararon polímeros que incorporaban un 10 % de **M4** usando la composición de los polímeros de EGDMA puros.

Caracterización del polímero

Los polímeros preparados se caracterizaron con FTIR en un intento de cuantificar la incorporación covalente de **M1** y **M4** en los copolímeros. Los espectros de referencia de los monómeros **I** se compararon con los espectros IR de los polímeros molidos y lavados. Los polímeros preparados con un 10 % de **M4** también se analizaron mediante FTIR.

Los monómeros **M1** y **M4** se incorporaron en razones molares que oscilaban entre el 0,3-10 % en diferentes sistemas de copolímeros junto con EGDMA y MMA. Visualmente las reacciones de polimerización parecieron exitosas como se muestra y el material se usó para estudios de liberación. En paralelo, los polímeros se evaluaron usando FTIR. Tanto **M1** como **M4** mostraban también fuertes señales de carbonilo a $\sim 1750\text{ cm}^{-1}$, que desafortunadamente se solapaban con las señales de carbonilo tanto de EGDMA como de MMA, haciendo que el uso de esa señal fuera ambiguo para la evaluación de la incorporación de monómeros.

Los intentos de aumentar la razón de **M4** se realizaron mediante la incorporación a una razón molar más alta. Sin embargo, los resultados sugieren que el grado de integración del polímero es el mismo para los polímeros “3 %” y “10 %”.

Pruebas de ninhidrina

También se empleó la tinción de aminas primarias y secundarias mediante el uso de ninhidrina en los polímeros preparados en un intento de evaluar la presencia de monómeros de medetomidina incorporados covalentemente. La disolución de ninhidrina se preparó disolviendo 100 mg de ninhidrina en 5 ml de acetona (2 % p/v). Las muestras de polímero (5-10 mg) suspendidas en 0,5 ml de acetona se mezclaron con 0,5 ml de disolución de ninhidrina en viales transparentes de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de 1 ml. Las muestras se calentaron hasta 90 °C durante cinco minutos antes de evaluar las muestras para cambios colorimétricos indicativos de la presencia de aminas en el polímero. Además, también se analizó el agua de mar del “día 30” del estudio de estabilidad del polímero (ejemplo 4) para detectar la presencia de **I** liberado mediante la posible detección de aminas en el agua de mar.

Algunas de las muestras de polímero generaron una respuesta positiva débil en comparación con los controles positivos **I** y **M4**, lo que implica la presencia de aminas en el interior de la matriz polimérica. Ninguna de las muestras de agua de los estudios de liberación de polímeros investigados sugería la presencia de **I** en el agua.

Cromatografía de permeación en gel (GPC)

Para investigar la capacidad de los monómeros (**M1** y **M4**) para generar homopolímeros lineales de permeación en gel (detección del índice de refracción) se realizó en muestras de polímero disueltas en tetrahidrofurano (THF) empleando una columna Styragel HR (Waters) y elución isocrática con THF a 1 ml/min. Se emplearon patrones de poliestireno (M_w : 480, 1050 y 2200 g/mol) para establecer el peso molecular aproximado de los polímeros preparados.

Los resultados mostraron que el material preparado eluyó con tiempos de retención cerca de los de 500 g/mol de patrón, lo que indica que las condiciones de polimerización podrían optimizarse adicionalmente para mejorar el rendimiento de los polímeros.

Copolimerización de M5 o M6 junto con MMA

Síntesis de copolímero CP6R1 (M6 y MMA)

Se sintetizó CP6R1 a partir de M6R5 sin ninguna purificación del monómero M6R5. Se añadieron azobisisobutironitrilo (AIBN) (0,8118 g) disuelto en 5 ml de dimetilformamida (DMF), metacrilato de metilo (MMA) (26,6 ml), y 35 ml adicionales de DMF al producto de reacción M6R5. Esta mezcla se purgó con gas argón antes de sellarse. La mezcla se ejecutó durante 5 horas.

La mezcla en bruto se precipitó en 400 ml de disolución de tampón Tris, después se lavó con agua pura, antes de lavarse con acetonitrilo. Esta suspensión de acetonitrilo/polímero se dejó secar y se obtuvo un polímero blanco duro como producto final.

Síntesis de copolímero CP6R2 (M6 y MMA)

Se sintetizó CP6R2 a partir de M6R6 sin ninguna purificación del monómero M6R6. Se disolvió AIBN (1,65376 g) en 5 ml de DMF, MMA (8,54 ml), y se añadieron 78 ml adicionales de DMF al producto de reacción M6R6. Esta mezcla se purgó con gas argón antes de sellarse. La mezcla se ejecutó durante 4 horas.

CP6R1 tenía una razón AIBN:MMA:M6 de 0,5:10:1, mientras que CP6R2 tenía una razón AIBN:MMA:M6 1:8:2. El copolímero resultante CP6R2 fue soluble en acetona y podía precipitarse en agua.

Síntesis de copolímero CP5R1 (M5 y MMA)

Se sintetizó CP5R1 a partir de M5R1 siguiendo una purificación del monómero M5R1. Se disolvió M5R1 pegajoso (4,0090 g) en 45 ml de DMF. A continuación se añadieron AIBN (0,96481 g) y MMA (5,010 ml) y esta mezcla se purgó con gas argón. La mezcla se ejecutó durante 4,5 horas.

Copolimerización de M5 o M6 junto con más de un otro monómero

Resultó que la copolimerización de M5 y M6 junto con otros monómeros se realizaba mejor usando monómero recién preparado y continuando la polimerización en el mismo recipiente. Por tanto, tanto la síntesis de monómeros como la síntesis de polímeros se describen en los ejemplos siguientes

La tabla 4 muestra todos los polímeros sintetizados divididos en grupos (PoC, CP5, CP6 y MS) donde se usó el mismo método dentro de cada grupo. La única diferencia entre síntesis dentro del grupo fue las razones usadas de los reactivos y monómeros. Por tanto, sólo se proporciona un ejemplo detallado de cada grupo. La temperatura de reacción fue de 65 °C para todos los polímeros, excepto PoC_R2 y PoC_R3, que tenía una temperatura de reacción de 70 °C.

El grupo PoC contenía M5 o M6, acrilato de tri-isopropil sililo (TIPSA) y MMA.

Los grupos CP5 y CP6 tienen M5 o M6, TIPSA y MMA y pueden contener acrilato de 2-metoxietilo (MEA) o metacrilato de butilo (BMA) para darle mayor hidrofilia o hidrofobia.

El grupo MS es la síntesis no RAFT basada en los polímeros correspondientes elaborados con razones de monómero CP6 similares. La excepción a esto es MS_R13a, MS_R13b y MS_R13c. La síntesis de MS se realizó a menor escala en viales de centelleo. Se usaron cuatro monómeros, M6, TIPSA, MMA y MEA o BMA

Tabla 4 - Resumen de cantidades de síntesis de polímero (masa o volumen)

Nombre del polímero	AIBN [g]	DSDA [g]	I [g]	IEA [μl]	IEM [μl]	MMA [ml]	BMA [ml]	TIPSA [ml]	2-MEA [ml]	Disolvente	V (ml)	t [h]
PoC_R1	0,058	0	0,359	228	0	1,85	0	2,97	0	Butanona	45	5
PoC_R2	0,145	0	1,071	0	750	2,81	0	6,08	0	Butanona	45	5,5
PoC_R3	0,162	0	1,244	0	880	4,91	0	3,54	0	Butanona	45	5,5
PoC_R4	0,163	0	1,245	0	880	4,91	0	3,54	0	Butanona	40	6
CP5_R2	0,152	0,196	0,685	440	0	2,82	0	6,14	0,69	Xileno	40	6
CP6_R3	0,151	0,195	0,691	0	490	2,81	0	6,11	0,68	Butanona	40	6
CP6_R4	0,152	0,196	0,681	0	480	2,81	0	6,11	0,68	Xileno	40	6,5
CP6_R5	0,170	0,219	0,794	0	560	4,9	0	3,56	0,8	Xileno	40	6
CP6_R6	0,138	0,177	0,597	0	420	1,23	0	8,03	0,6	Xileno	40	6
CP6_R7	0,153	0,197	0,689	0	490	2,68	0	5,83	1,04	Xileno	40	6
CP6_R8	0,151	0,194	0,675	0	480	2,93	0	6,38	0,34	Xileno	40	6
CP6_R9	0,151	0,194	0,676	0	480	2,79	0,84	6,07	0	Xileno	40	6
CP6_R10	0,152	0,195	0,682	0	480	2,81	0	6,11	0,68	Xileno	40	6
CP6_R11	0,153	0,198	0,689	0	490	2,68	0	5,83	1,04	Xileno	40	6
CP6_R12	0,488	0,635	0,682	0	480	2,81	0	6,11	0,68	Butanona	40	6
MS_R1	0,062	0	0,275	0	192	1,12	0	2,44	0,27	Butanona	6	5
MS_R2	0,068	0	0,316	0	220	2,07	0,17	1,5	0	Butanona	6	5
MS_R3	0,068	0	0,317	0	220	2,08	0	1,51	0,14	Butanona	6	5
MS_R4	0,068	0	0,318	0	220	1,96	0	1,42	0,32	Butanona	6	5
MS_R5	0,068	0	0,318	0	220	1,86	0	1,35	0,48	Butanona	6	5
MS_R6	0,068	0	0,314	0	220	1,95	0,39	1,41	0	Butanona	6	5

5	MS_R7	0,068	0	0,318	0	220	1,96	0	1,42	0,32	Butanona	6	5
	MS_R8	0,068	0	0,318	0	220	1,86	0	1,35	0,48	Butanona	6	5
	MS_R9	0,068	0	0,315	0	220	1,95	0,39	1,41	0	Butanona	6	5
	MS_R10	0,062	0	0,272	0	192	1,95	0	2,44	0,27	Butanona	6	5
	MS_R11	0,058	0	0,258	0	181	0,85	0	2,78	0,26	Butanona	6	5
10	MS_R12	0,069	0	0,317	0	220	1,96	0	1,42	0,32	Butanona	6	5
	MS_R13a	0,061	0,013	0,273	0	192	1,12	0	2,48	0,24	Butanona	6	5
	MS_R13b	0,062	0,012	0,273	0	192	1,12	0	2,40	0,24	Butanona	6	5
	MS_R13c	0,061	0	0,273	0	192	1,12	0	2,42	0,24	Butanona	6	5
	MS_R13d	0,061	0,012	0,272	0	192	1,12	0	2,42	0,24	Butanona	6	5

AIBN: azobis isobutironitrilo; DSDA: tetraetil tiuram disulfuro; I: medetomidina IEA: acrilato de isocianatoetilo; IEM: metacrilato de isocianatoetilo; MMA: metacrilato de metilo; BMA: metacrilato de butilo; TIPSA: acrilato de tri-isopropil sililo; 2-MEA: acrilato de 2-metoxietilo; V: volumen de disolvente; t: tiempo de reacción

PoC_R2 (M6 10 % en moles, TIPSA 45 % en moles y MMA 45 % en moles)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, se disolvió medetomidina I (1,07068 g) en 10 ml de DCM con agitación magnética, a temperatura ambiente. Se añadió IEM (750 µl) gota a gota. Después de tres horas, se añadieron MMA (2,81 ml) y TIPSA (6,08 ml). Se añadieron AIBN (0,14472 g) y butanona (40 ml), se homogeneizó la mezcla y se selló con tapones de goma y Parafilm bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó con agitación a 70 °C durante 5,5 h. La reacción se terminó sacando el matraz del baño de aceite, abriéndolo y dejando que el oxígeno acabara con los radicales.

CP6_R4 (M6 6 % en moles, TIPSA 21,15 % en moles, MMA 63,45 % en moles y 9,4 % en moles de MEA)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas, se disolvió medetomidina I (0,6808 g) con 10 ml de DCM agitando con un imán. A continuación, se añadió IEM (480 µl) gota a gota y se dejó el matraz sin cerrar para dejar que el DCM se evaporara durante la noche. MMA (2,81 ml), TIPSA (6,11 ml) y MEA (0,68 ml). Se añadió xileno (20 ml) al matraz y se mezcló para homogeneizar.

Se añadieron AIBN (0,15206 g) y DSDA (0,19585 g) a viales de centelleo individuales. En el vial de centelleo que contenía AIBN, se añadió butanona (1 ml) para disolver el AIBN. Una vez que se había disuelto, se añadió xileno (9 ml). Esta disolución de AIBN se añadió luego al matraz de reacción. En el vial de centelleo que contiene DSDA, se añadió xileno (10 ml) para disolverlo. Esta disolución de DSDA se añadió luego al matraz de reacción. El matraz de reacción se purgó con argón y se selló con tapón de caucho y Parafilm. La reacción se inició bajando el matraz de reacción a un baño de aceite a 65 °C. La reacción se dejó en el baño durante 6,5 horas y después se terminó sacándola del baño, abriendo el matraz y dejando que el oxígeno acabara con los radicales.

MS_R12 (M6 6 % en moles, TIPSA 21,15 % en moles, MMA 63,45 % en moles y 9,4 % en moles de MEA)

En un vial de centelleo, se disolvió medetomidina I (0,31741 g) con 4 ml de DCM agitando con un imán. A continuación, se añadió IEM (220 µl) gota a gota y se dejó el matraz sin cerrar para eventualmente evaporar el DCM durante la noche.

Se añadieron al vial AIBN (0,06865 g), MMA (1,96 ml), TIPSA (1,42 ml) y MEA (0,32 ml). El vial se selló con un tapón de goma y se envolvió con Parafilm. Usando una jeringa de vidrio, se introdujeron 6 ml de butanona. El contenido del vial se mezcló a temperatura ambiente. El vial se purgó con argón durante 20 minutos y luego se redujo al baño de aceite para iniciar la reacción de polimerización y se dejó a 65 °C durante 5 horas. La reacción se terminó sacando el vial del baño, abriendo el recipiente y dejando que el oxígeno acabara con los radicales.

Ejemplo 4

Liberación de medetomidina a partir de copolímeros M4 en agua de mar artificial

La liberación de I a partir de polímeros seleccionados también se estableció en agua de mar artificial según los estudios de liberación de monómero. Para los estudios, se añadieron 0,5 g de polímero (los tres sistemas poliméricos de la tabla 3 que incorporaban **M4** como monómero de medetomidina) a 20 ml de agua de mar artificial, que se agitó (300 rpm) a temperatura ambiente. Se recogieron muestras de 1 ml después de 2, 10 y 15 días. Estas muestras se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,22 µm para eliminar cualquier residuo sólido antes de ser analizadas mediante CL-EM. Las muestras se almacenaron en el congelador antes (~2 meses) del análisis.

El **PSB** polimérico mostró una liberación lineal baja dependiente del tiempo de **1** tal como se ilustra gráficamente en la figura 5.

También se incubó una selección de polímeros preparados (tabla 3) en agua de mar y se analizó la liberación de **I** del material. Sin liberación de **I** se detectó a partir de cualquiera de las muestras de polímero en el análisis de CL-EM. La ausencia de liberación indicaría una incorporación escasa o nula de los monómeros en los polímeros o la ausencia de hidrólisis de los monómeros incorporados en las condiciones experimentales empleadas. Los resultados anteriores (liberación de monómeros y estudios FT-IR) sugieren que ambos eventos son probables y es imposible distinguir entre sus posibles contribuciones individuales a los resultados aquí obtenidos. El posible **I** libre residual de la síntesis del polímero se habría eliminado durante la elaboración y no produciría una liberación “constante” como la observada en los estudios de liberación de monómeros.

Ejemplo 5

La medetomidina también se unió a perlas de poliestireno funcionalizadas con isocianato (de Biotage) para que funcionaran como un sistema polimérico modelo (mostrado en la figura 3) para estudiar la liberación de medetomidina a partir de un polímero.

Preparación de perlas de poliestireno cargadas con medetomidina (PSB)

La medetomidina inmovilizada en poliestireno (**PSB**) se generó haciendo reaccionar **I** con metilisocianato de poliestireno empleando las mismas condiciones de acoplamiento usadas para producir **M4**, véase la figura 3.

La síntesis de **PSB** se realizó en jeringas (20 ml) equipadas con filtros para retener las perlas de poliestireno. Se añadió a la jeringa 1 g de perlas de metilisocianato de poliestireno (Biotage 800261 lote 04446, capacidad 1,48 mmol/g) seguido de la adición de **I** (446 mg, 2,23 mmol, 1,5 equiv.) y piridina (0,36 ml, 4,46 mmol, 3 equiv.) disuelta en diclorometano anhidro (10 ml). La jeringa se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de 24 h, la jeringa se drenó y las perlas se lavaron tres veces con diclorometano antes de que el material se liofilizara. Se retiraron 5 mg de **PSB** y se expusieron a 1 ml de TFA/diclorometano (1:1) bajo sonicación. El análisis por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (CL-EM) reveló una liberación de **I** que indicaba la escisión del enlace ureico a la perla de poliestireno. En total se prepararon 2 g de **PSB** en dos lotes.

Las perlas lavadas y secadas se estudiaron mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) y la comparación del **PSB** con el metilisocianato de poliestireno sin reaccionar reveló una pérdida completa del pico de isocianato a 2259 cm^{-1} y la aparición de una débil señal de carbonilo a 1720 cm^{-1} , que podría estar relacionada con el carbonilo del enlace ureico en el **PSB**.

Ejemplo 6

Incubación del polímero cargado con medetomidina en tampón de imitación de agua de mar

Se añadieron tres ponderaciones de 5 mg de cada una de las perlas de poliestireno cargadas con medetomidina (**PSB**) del ejemplo 5 a tres botellas de vidrio de 50 ml con tapas de tornillo. Se añadieron 20 mL de tampón de imitación de agua de mar, tampón fosfato 0,05 M a pH 8 con NaCl al 3 %, con el polímero en la superficie de las disoluciones. Las tres botellas se incubaron en la oscuridad a +5 °C (sala fría), temperatura ambiente (TA) y a +50 °C (baño de agua) con agitación suave, manteniendo el polímero en la superficie. Las soluciones a +5 °C y TA se agitaron suavemente mediante agitador magnético y la botella en el baño de agua a +50 °C se agitó suavemente.

Se retiraron alícuotas de las incubaciones después de 1 y 4 horas y después de 1, 4, 7, 11, 14, 18 y 21 días. La concentración de medetomidina en las muestras se cuantificó usando una curva de calibración. Más detalladamente, se añadió un volumen de muestreo (100 µl) directamente en viales de CL de vidrio con insertos y las disoluciones se inyectaron como tales. En momentos posteriores, las muestras de la incubación a +50 °C se diluyeron 1:10 (10 µl + 90 µl de tampón) o 1:20 (10 µl + 190 µl de tampón) antes de la inyección.

Se preparó una serie de seis disoluciones patrón de trabajo de medetomidina en agua/etanol (75/25, v/v), con concentraciones finales cien veces superiores en tampón de imitación de agua de mar (véase la tabla 5). Inicialmente se diluyó 1:100 una disolución madre 10 mM de medetomidina en EtOH añadiendo 5 µl a 495 µl de agua/etanol (75/25, v/v) dando una concentración de 100 µM:

Se añadieron S1 60 µl de 100 µM a 540 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Se añadieron S2 300 µl de S1 a 700 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Se añadieron S3 300 µl de S2 a 600 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Se añadieron S4 300 µl de S3 a 700 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Se añadieron S5 300 µl de S4 a 600 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Se añadieron S6 300 µl de S5 a 700 µl de agua/etanol (75/25, v/v)

Un volumen de 10 µl de las disoluciones patrón de trabajo se vertió individualmente en 990 µl de tampón de imitación de agua de mar pH 8 con NaCl al 3 %. Las diluciones se realizaron directamente en viales de CL de vidrio. Se preparó una muestra en blanco añadiendo 10 µl de agua/etanol (75/25, v/v) en 990 µl de tampón de imitación de agua de mar.

Tabla 5 - Concentraciones (nM) en las disoluciones patrón de trabajo y las concentraciones finales en las muestras de calibración en tampón de imitación de agua de mar

Muestras de calibración	Concentración (nM)	
	Disoluciones patrón de trabajo en agua/etanol	Tampón de imitación de agua de mar
S1	10000	100
S2	3000	30
S3	1000	10
S4	300	3
S5	100	1
S6	30	0,3
Blanco	0	0

Se realizaron algunas inyecciones por adelantado para asegurar que la instrumentación estaba equilibrada. Se inyectó una curva de calibración al principio y al final de la secuencia analítica, poniendo entre paréntesis las muestras desconocidas.

Todas las muestras se analizaron en las 24 h después del muestreo, junto con una curva de calibración de tres puntos, para poder seguir los cambios en las concentraciones. A continuación, las muestras se almacenaron en oscuridad a TA en los viales de CL hasta la última ocasión de muestreo, cuando todas las muestras se analizaron/reanalizaron y cuantificaron frente a una curva de calibración recién preparada. Las muestras reanalizadas mostraron una buena concordancia con el análisis inicial, con una diferencia inferior al 10 % en la mayoría de las muestras y con >20 % en dos de las veintisiete muestras. Todos los cálculos se basan en datos de la ocasión de análisis final.

El orden de las muestras inyectadas en la secuencia analítica final fue el siguiente: Blanco, muestras de calibración S1 a S6, blanco, 1 h (+5 °C, TA, +50 °C), 4 h (+5 °C, TA, +50 °C), 24 h (+5 °C, TA, +50 °C), 96 h (+5 °C, TA, +50 °C 1:10), 168 h (+5 °C, TA, +1 10), 264 h (+5 °C, TA, +50 °C 1:20), 336 h (+5 °C, TA, +50 °C 1:20), 432 h (+5 °C, TA, +50 °C 1:20), 504 h (+5 °C, TA, +50 °C 1:20), blanco, muestras de calibración S1 a S6, blanco.

Los datos indican una liberación más rápida de medetomidina durante la fase inicial, hasta aproximadamente 24 horas, lo que podría corresponder a una fase de lavado de la medetomidina no unida al polímero. Posteriormente, sigue otra fase de liberación caracterizada por un ritmo constante más lento durante los últimos veinte días de las tres semanas de incubación. Esto se experimentó para las tres temperaturas evaluadas (+5 °C, TA y +50 °C), véanse las figuras 6A a 6C. Sin embargo, la tasa de liberación de medetomidina fue diferente entre las tres temperaturas evaluadas. La cantidad total de medetomidina liberada se calculó en picomol (pmol) y se representó frente al tiempo durante el periodo de liberación de compuesto constante (día 1 al día 21), véanse las figuras 7A a 7C, y la tasa de liberación se calculó como pmol/h/mg de polímero. Suponiendo una relación lineal, la tasa de liberación de medetomidina a +5 °C fue de aproximadamente 0,007 pmol/h/mg de polímero, a TA aproximadamente 0,18 pmol/h/mg de polímero y aproximadamente 4,6 pmol/h/mg de polímero para la incubación a +50 °C.

En la tabla 6 se resumen los resultados de las figuras 6 y 7.

Tabla 6 - Concentraciones medidas de medetomidina (nM) y las cantidades liberadas calculadas de medetomidina (pmol) a lo largo del tiempo

Tiempo (h)	+5 °C		RT		+50 °C	
	Concentración (nM)	Cantidad liberada (pmol)	Concentración (nM)	Cantidad liberada (pmol)	Concentración (nM)	Cantidad liberada (pmol)
1	1,01	20,2	2,67	53,4	9,67	193
4	1,06	21,2	3,43	68,5	25,5	508
24	1,39	27,6	7,04	139	75,3	1487
96	1,76	35,0	12,2	242	183	3616
168	1,92	38,2	14,4	285	257	5067
264	2,03	40,3	19,4	382	396	7777

336	2,10	41,7	24,3	477	480	9407
432	2,23	44,2	27,8	545	566	11067
504	2,37	46,9	28,9	566	638	12450

5

Ejemplo 7

Tasa de lixiviación de la medetomidina (i) a partir de copolímeros

10 El producto de polímero en bruto de MS_R7 y MS_R13a se precipitó en metanol y se decantó la mezcla de metanol/monómero/reacción. El "polímero húmedo" contenía algo de butanona y metanol. El polímero húmedo se volvió a disolver inmediatamente en butanona antes de usarse para el estudio de la tasa de lixiviación.

15 En un vial de centelleo pesado, se vertieron 200-500 µl de disolución polimérica en la base del vial (el diámetro interior de este vial era de 25 mm) y se dejaron secar durante dos días. Se pesó nuevamente el vial para determinar la masa del polímero.

20 Se añadió agua de mar artificial (1,5 ml) al vial y se cerró con una tapa. Después de un mes, se retiró todo el agua de mar en el vial y se introdujo agua de mar artificial nueva. Esto se repitió durante tres meses. La concentración de medetomidina en el agua de mar artificial se determinó con HPLC después de cada mes

Tabla 7 - liberación de medetomidina (I) a lo largo del tiempo y área de polímeros en agua de mar

Tiempo [meses]	MS_R7			MS_R13A		
	1	2	3	1	2	3
I liberado [µg]	495,8	178,2	66,5	1380	85,7	56,7
Liberación acumulada de I [µg]	495,8	674	740,5	1380	1465	1522
I liberado por área [µg/mm²]	1,01	1,37	1,51	2,81	2,98	3,10

35 Después de una explosión inicial, se produjo una liberación lenta de medetomidina a lo largo del tiempo. Los resultados muestran que los polímeros se hidrolizaron y la medetomidina se liberó a lo largo del tiempo.

Ejemplo 8

40 Formulación de pintura y rendimiento de copolímeros que contienen medetomidina en formulaciones de pintura marina sobre paneles en el mar

Formulaciones de pintura y aplicación a paneles de prueba

45 En la Tabla 8, se presenta el contenido de medetomidina, Cu-Pt y Cu₂O de la formulación 1-6. Una descripción general para la preparación de la formulación de control es la siguiente. Se disolvieron 8 g de colofonia hidrogenada ((2E)-3-fenilprop-2-en-1-il β-D-glucopiranosido) en 28 ml de xileno a 3000 rpm durante 2 minutos usando un mezclador rápido (Synergy Devices Ltd, RU). Esto se siguió de la adición de 0,5 g de lecitina de soja, 9 g de resina acrílica en alícuotas de 5 + 4 g, 2 g de plastificante, 8 g de óxido de hierro, 2 g de arcilla GARAMITE®, 0,5 g de mica, 10 g de sulfato de bario en alícuotas de 5 + 5 g, 9 g de talco en alícuotas de 5 + 4 g y 10 g de Cu₂O. Después de cada etapa de adición, hubo una etapa de mezclado a 3000 rpm durante 2-5 minutos dependiendo de la dispersión de componentes (inspección visual). Después de estas etapas, la viscosidad se ajustó mediante la adición de 3-16 ml de xileno y se continuó mezclando hasta que la temperatura alcanzó 40 °C, lo que indica una buena dispersión de los componentes de pintura. Durante la preparación de la formulación #2 Cu-Pt (1 g) y medetomidina (0,1 g) se añadieron antes de la etapa de adición de talco. En la formulación #3-6, el polímero conjugado con medetomidina se añadió en primer lugar antes de disolver la colofonia. Se añadieron aproximadamente 1,5 g de este polímero, o bien como en bruto (disuelto en butanona) o bien como precipitado (tras un lavado con MeOH), lo que dio como resultado una concentración final de medetomidina unida del orden del 0,10 - 0,18 % en peso (tabla 8). La resina acrílica se redujo a 8 g para compensar la adición de aglutinante que contiene medetomidina.

60 Tabla 8 - Formulaciones de pintura

Formulación #	Medetomidina [%en peso]	Cu-Pt [% en peso]	Cu ₂ O [% en peso]	Nota
#1	-	-	11,6	Control

65

5	#2	0,10	1,1	10,0	Referencia, medetomidina libre
	#3	0,12	1,1	10,3	Polímero de medetomidina unido, MS_R12
	#4	0,18	1,1	10,6	Polímero de medetomidina unido, MS_R12
	#5	0,10	1,1	10,5	Polímero de medetomidina unido, MS_R13a
	#6	0,10	1,0	9,7	Polímero de medetomidina unido, MS_R13b

Se recubrieron en primer lugar 3 paneles de PMMA (25 x 15 cm) con una imprimación epoxídica. A continuación, se aplicaron dos capas de la formulación # 1-6 con un rodillo, lo que dio como resultado un peso en seco de unos 5 g de recubrimiento/panel. El secado o la pintura se realizó a humedad y temperatura ambiente.

Estudio de campo

Se realizó un estudio de campo en el centro de Kristineberg, en la costa occidental de Suecia (58°25'01.0 "N 11°44'45.3 "E, zona de transición del mar Báltico). Los paneles de PMMA recubiertos (25 x 15 cm) se desplegaron colgándolos con una correa de sujeción en un marco de aluminio (190 x 91 cm) mediante orificios previamente perforados en las esquinas de los paneles. Los paneles se distribuyeron aleatoriamente en el marco logrando una distribución vertical y lateral aleatoria. Se usaron paneles no recubiertos (imprimación epoxídica), así como recubrimiento de control sin ninguna medetomidina (formulación #1) como controles negativos. Se usó un recubrimiento con medetomidina libre (formulación #2) como control positivo. La profundidad de agua varió de desde 25 cm hasta 205 cm. El estudio de campo se inició en junio (23 de junio de 2021) cuando se sabe que la presión de incrustación es más alta y se inspeccionó visualmente y se fotografió mensualmente durante la temporada de verano con la última inspección el 9 de septiembre de 2021. El grado de incrustación y especies se evaluó basándose en inspección visual y fotografías.

Resultados

Tanto el control epoxídico como la formulación de control (formulación #1) mostraron un alto grado de acumulación de incrustaciones después de 13 semanas de inmersión (figuras 9 y 10). Las especies incrustantes en el control epoxídico incluían, por ejemplo, percebes, mejillones, briozoos, tunicados, algas verdes, algas filamentosas y gusanos tubícolas (figura 9). En la formulación de control (formulación #1), la bioincrustación consistió principalmente en percebes (figura 10). Eran visibles unos pocos tunicados, pero en principio la formulación de control era selectiva para la acumulación de percebes y, por tanto, pertinente para estudiar el efecto tras la adición de medetomidina, tanto libre como unida al polímero. Al añadir medetomidina dispersa (libre) al 0,1 % en el recubrimiento (formulación #2) no se observó acumulación de percebes, lo que demuestra el potencial de la medetomidina para prevenir la sedimentación de percebes (figura 11). Se observaron resultados comparables al investigar el asentamiento de percebes en formulaciones (formulación #3-6) que contenían medetomidina unida a un aglutinante polimérico erosionable. La formulación #3 mostró cierto asentamiento de percebes a lo largo de la periferia de los paneles, pero en principio la formulación funcionó aceptablemente. La formulación #3 contenía polímero no purificado (el crudo de síntesis se utilizó directamente en la formulación) al 0,1 % (figura 12). Curiosamente, la adición de este polímero a una concentración ligeramente superior (0,18 %) como en la formulación #4 mejoró el rendimiento (figura 13) y no se observó sedimentación de percebes en esta formulación. En la formulación #5 (figura 14) y la formulación #6 (figura 15), la composición molar en el polímero se modificó disminuyendo la concentración molar de MMA y aumentando la de TIPSA en la alimentación durante la polimerización. En la formulación #5 se usó un polímero sintetizado por polimerización radical y en la formulación #6 se usó un polímero sintetizado por polimerización RAFT. Tal como puede observarse en las figuras 14 y 15, ambas formulaciones se comportaron de forma comparable con la formulación #2 (medetomidina libre), que no mostró asentamiento de percebes. Sin embargo, en la formulación #6 se observaron algunos tunicados y algas filamentosas (figura 15). En conclusión, las formulaciones que contienen medetomidina unida a polímeros, dependiendo de la hidrólisis para la liberación, pueden tener un rendimiento comparable al de las formulaciones que tienen medetomidina dispersa (libre).

Tabla 9 - Área cubierta por diversos organismos incrustantes en cada panel de prueba

Formulación panel réplica n°	Percebes (%)	Briozoos (%)	Anémonas de mar (%)	Mejillón azul (%)	Gusano de tubo (%)	Algas verdes y algas filamentosas (%)	Tunicados (%)	Cobertura total de bioincrustaciones (%)
Epoxi rep 1	2	25	5	2	2	15	0	51

ES 2 945 827 T3

	Epoxi rep 2	8	50	0	25	1	10	0	94
	Epoxi rep 3	2	20	2	40	1	30	0	95
5	#1_rep 1	30	0	1*	0	0	0	1*	32
	#1_rep 2	25	0	2	0	0	0	1*	28
	#1_rep 3	25	0	0	1	0	3	0	29
10	#2_rep 1	1**	0	0	1*	0	0	0	2
	#2_rep 2	1**	0	0	1*	0	0	0	2
	#2_rep 3	0	0	0	0	0	0	0	0
15	#3_rep 1	2	0	0	0	0	0	0	2
	#3_rep 2	4	0	0	0	0	1	0	5
	#3_rep 3	1	0	0	0	0	0	0	1
20	#4_rep 1	0	0	0	0	0	0	0	0
	#4_rep 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	#4_rep 3	0	0	0	0	0	0	0	0
25	#5_rep 1	0	0	0	0	0	0	0	0
	#5_rep 2	0	0	0	0	0	0	0	0
	#5_rep 3	0	0	0	0	0	0	0	0
30	#6_rep 1	0	0	4	2	0	0	0	6
	#6_rep 2	0	0	3	0	0	2	0	5
	#6_rep 3	0	0	3	0	0	2	0	5

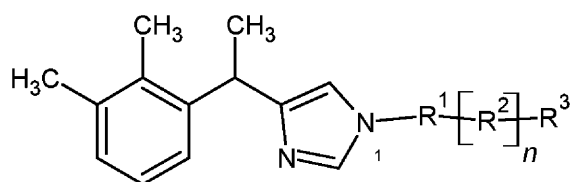
*un individuo

**unos pocos individuos

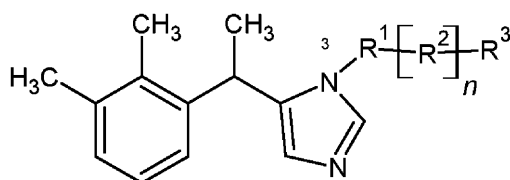
Las realizaciones descritas anteriormente deben entenderse como unos pocos ejemplos ilustrativos de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones, combinaciones y cambios en las realizaciones sin abandonar el ámbito de la invención. En particular, pueden combinarse diferentes soluciones parciales en las diferentes realizaciones en otras configuraciones, cuando sea técnicamente posible. El ámbito de la presente invención queda definido, sin embargo, por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición, en donde al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a la unidad de repetición a través de un enlace hidrolizable.
2. El polímero según la reivindicación 1, en donde el polímero es:
 - un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma;
 - un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, un segundo tipo diferente de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y/u opcionalmente el segundo tipo diferente de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma; o
 - un copolímero que comprende un primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, un segundo tipo diferente de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.
3. El polímero según la reivindicación 2, en donde el polímero es un copolímero que comprende el primer tipo de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el primer tipo de unidad de repetición que carece de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.
4. El polímero según la reivindicación 1, en donde el polímero es un homopolímero de unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, preferiblemente el homopolímero se selecciona del grupo que consiste en un poli(metacrilato de medetomidina), una poli(alilsulfonil medetomidona), una poli(alil medetomidina), un poli(acrilato de medetomidina) y una poli(silil medetomidina).
5. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se une covalentemente a la unidad de repetición a través del enlace hidrolizable entre un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y el monómero.
6. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, tiene una fórmula general II o III:



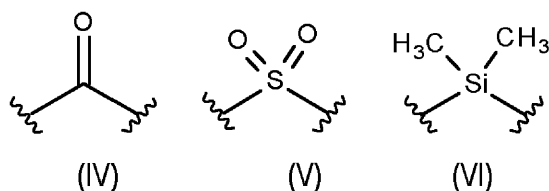
(II)



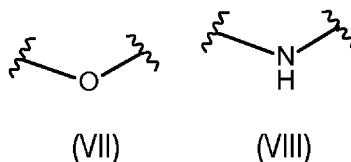
(III)

en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula IV a VI:

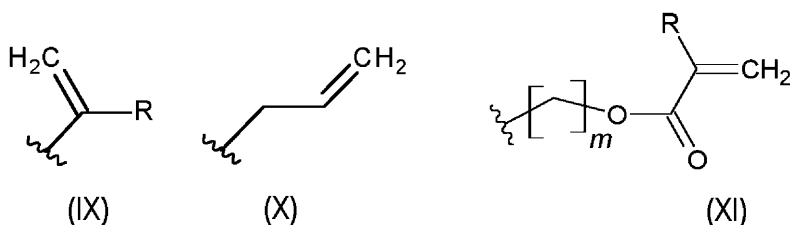


R² se selecciona del grupo que consiste en la fórmula VII y VIII:

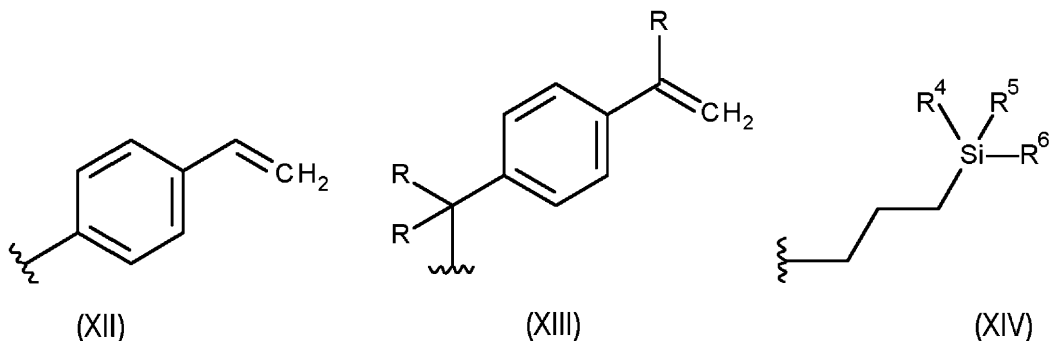


n es 0 o 1;

R³ se selecciona del grupo que consiste en la fórmula IX a XIV:



m es 0, 1, 2 o 3;



R es independientemente H o alquilo, en donde alquilo es preferiblemente un alquilo C1 a C6 y, más preferiblemente, un alquilo C1 a C4, tal como metilo o etilo, preferiblemente metilo; y R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente alcoxilo, preferiblemente un alcoxilo C1 a C6, y más preferiblemente un alcoxilo C1 a C4, tal como metoxilo, etoxilo o propoxilo.

7. El polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la unidad de repetición que comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, se selecciona del grupo que consiste en 1-{4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona, 1-{5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-il]-2-metilprop-2-en-1-ona, 2-metilprop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, 2-metilprop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-en-1-sulfonyl)-1*H*-imidazol, 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1-(prop-2-en-1-sulfonyl)-1*H*-imidazol, prop-2-en-1-il 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato, prop-2-en-1-il 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carboxilato, 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida, 5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-*N*-(prop-2-en-1-il)-1*H*-imidazol-1-carboxamida, prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, prop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, prop-2-enoato de 2-({4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, prop-2-enoato de 2-({5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-carbonil}amino)etilo, 2-metilprop-2-enoato de 3-(4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-dimetilsilil)propilo y 2-metilprop-2-enoato de 3-(5-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1*H*-imidazol-1-dimetilsilil)propilo.
8. Una composición antiincrustante que comprende un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un disolvente.

9. La composición según la reivindicación 8, que comprende además medetomidina libre o un enantiómero, base o sal de la misma, no unida covalentemente a ninguna unidad de repetición o monómero.
- 5 10. Un artículo que comprende un recubrimiento de superficie que comprende un polímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y/o una composición antiincrustante según la reivindicación 8 o 9 en al menos una porción de una superficie del artículo diseñado para sumergirse en agua para inhibir la bioincrustación marina de la superficie.
- 10 11. Un método para producir un monómero de medetomidina, el método comprende hacer reaccionar un monómero polimerizable que comprende un sitio electrofílico con medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para unir covalentemente medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, al monómero a través de un enlace hidrolizable formado entre el sitio electrofílico y un nitrógeno en el anillo de imidazol de medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma.
- 15 12. El método según la reivindicación 11, que comprende además:
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, en un disolvente para formar una disolución de medetomidina; y
- 20 añadir el monómero polimerizable a la disolución de medetomidina.
13. El método según la reivindicación 12, en donde
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y diisopropiletilamina en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 25 añadir el monómero polimerizable comprende añadir cloroformiato de alilo a la disolución de medetomidina; o
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y opcionalmente piridina en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 30 añadir el monómero polimerizable comprende añadir isocianato de alilo a la disolución de medetomidina; o
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y trimetilamina en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 35 añadir el monómero polimerizable comprende añadir cloruro de 2-propenilsulfonilo a la disolución de medetomidina; o
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 40 añadir el monómero polimerizable comprende añadir anhídrido metacrílico o cloruro de metacrilato a la disolución de medetomidina; o
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 45 añadir el monómero polimerizable comprende añadir metacrilato de isocianatoetilo a la disolución de medetomidina; o
- disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, comprende disolver medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, en diclorometano para formar la disolución de medetomidina; y
- 50 añadir el monómero polimerizable comprende añadir acrilato de isocianatoetilo a la disolución de medetomidina.
- 55 14. Un método para producir un polímero antiincrustante, el método comprende polimerizar monómeros que comprenden medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente al monómero a través de un enlace hidrolizable y opcionalmente monómeros que carecen de medetomidina, o un enantiómero, base o sal de la misma, para formar un polímero antiincrustante que comprende una pluralidad de unidades de repetición derivadas de los monómeros, en donde al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a las unidades de repetición a través de un enlace hidrolizable.
- 60
15. Un método para producir un polímero antiincrustante, el método comprende una medetomidina de unión covalente, o un enantiómero, una base o una sal de la misma, a un polímero que comprende una pluralidad de unidades de repetición de modo que al menos una porción de la pluralidad de unidades de repetición
- 65

comprende medetomidina, o el enantiómero, base o sal de la misma, unida covalentemente a las unidades de repetición a través de un enlace hidrolizable.

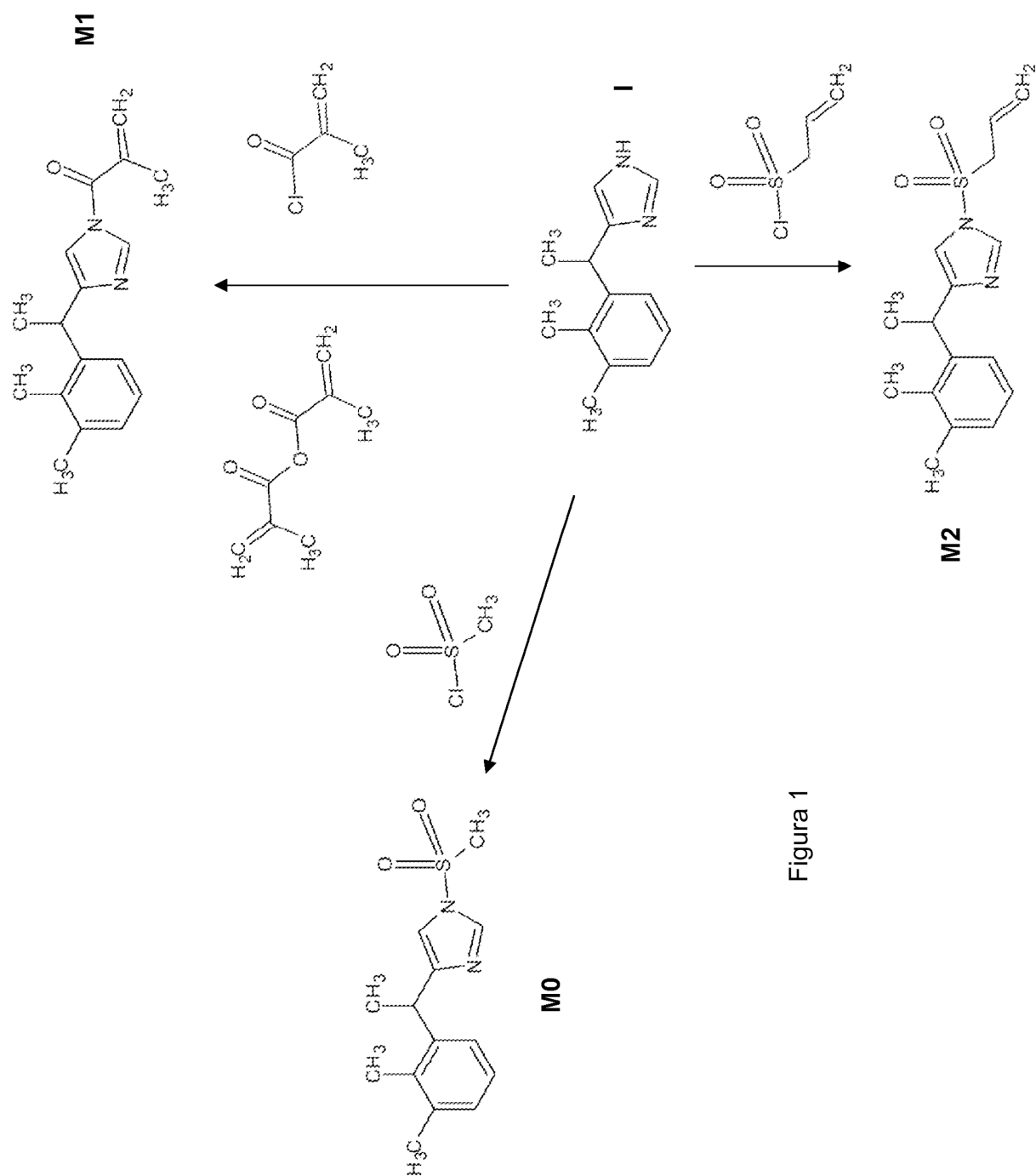


Figura 1

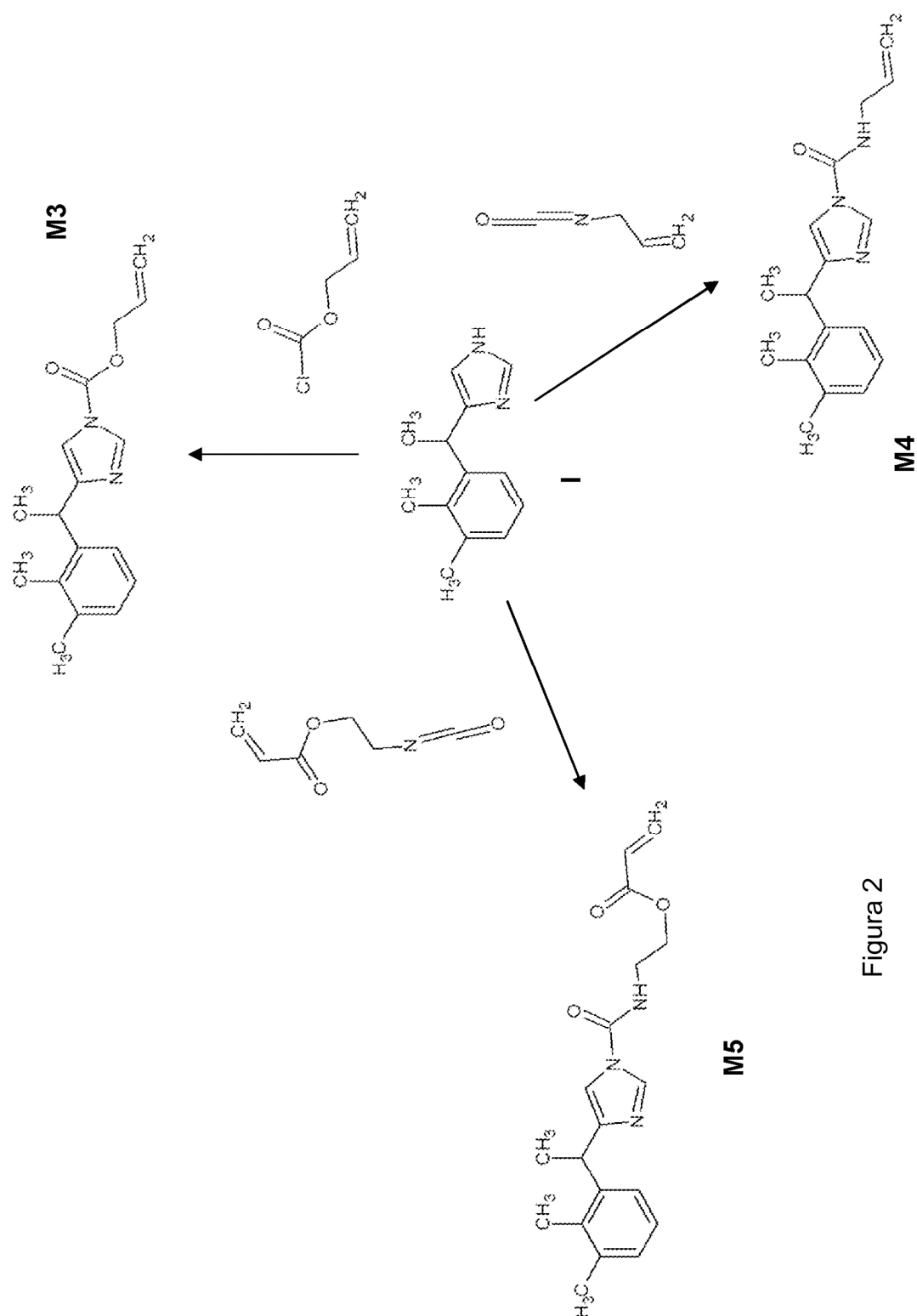


Figure 2

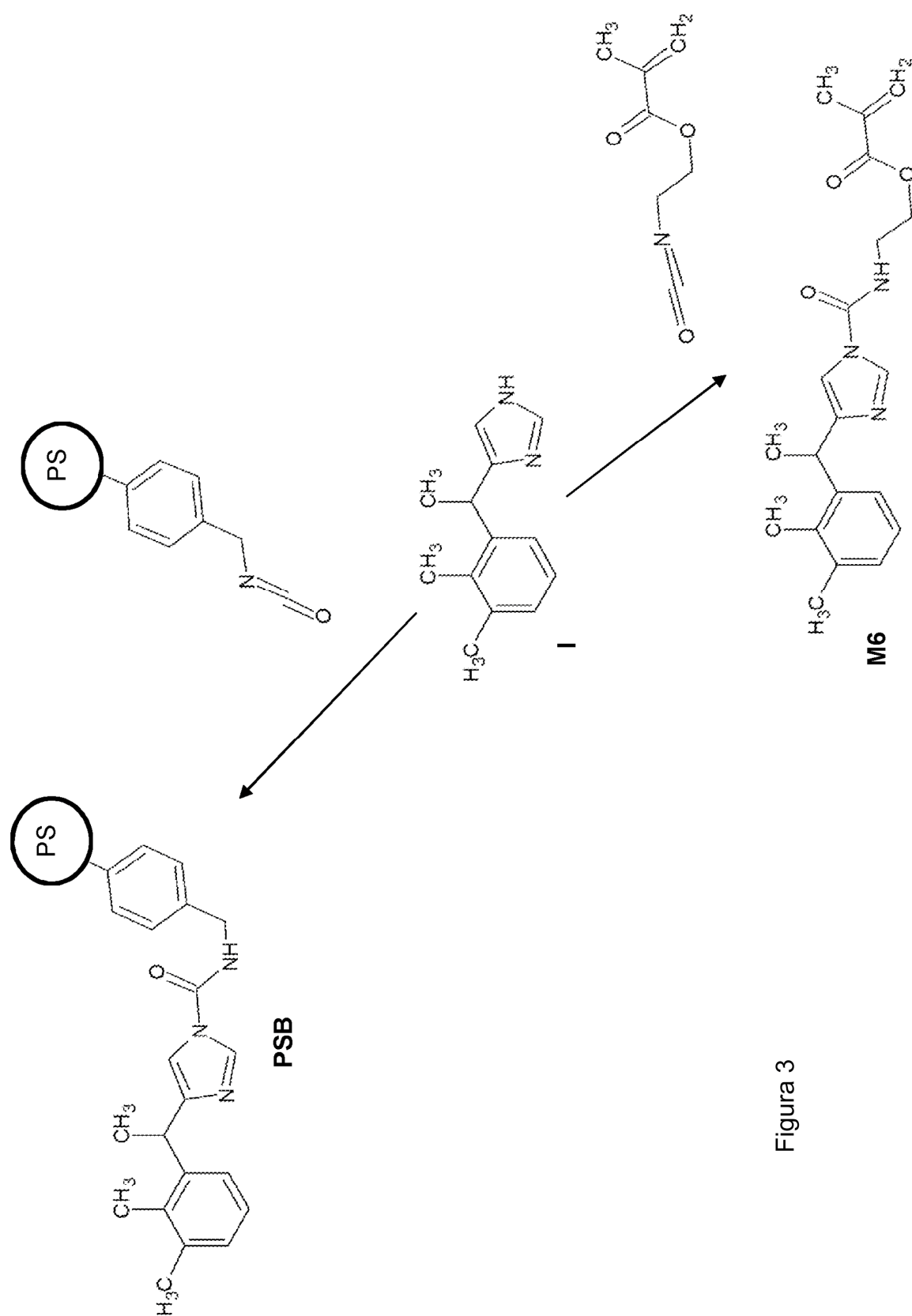


Figura 3

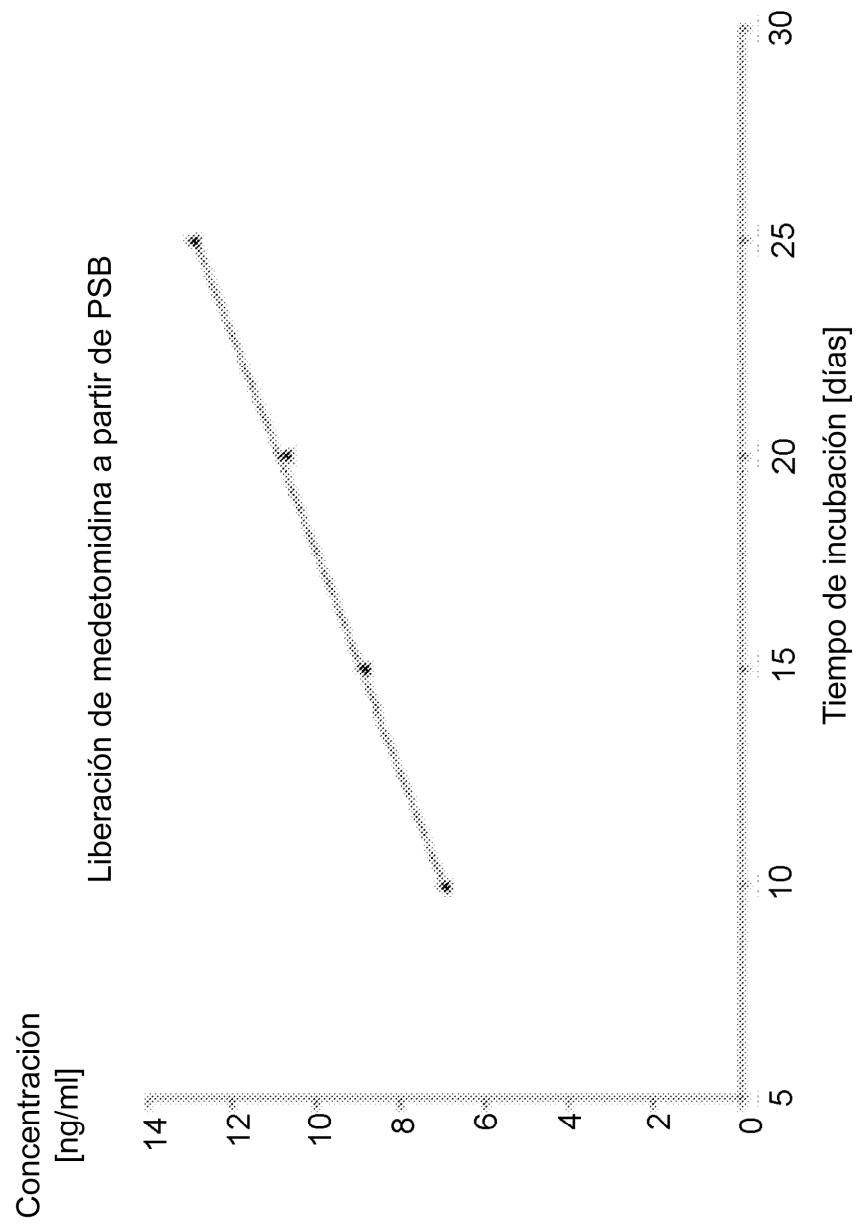
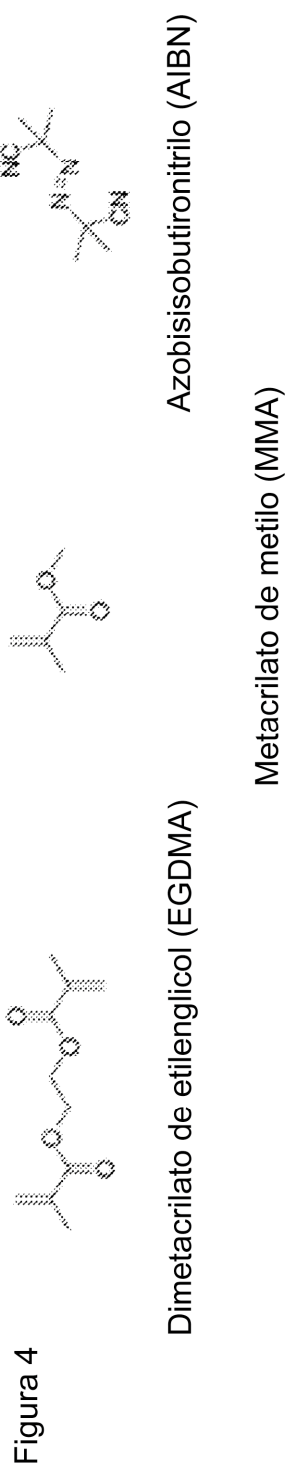


Figura 5

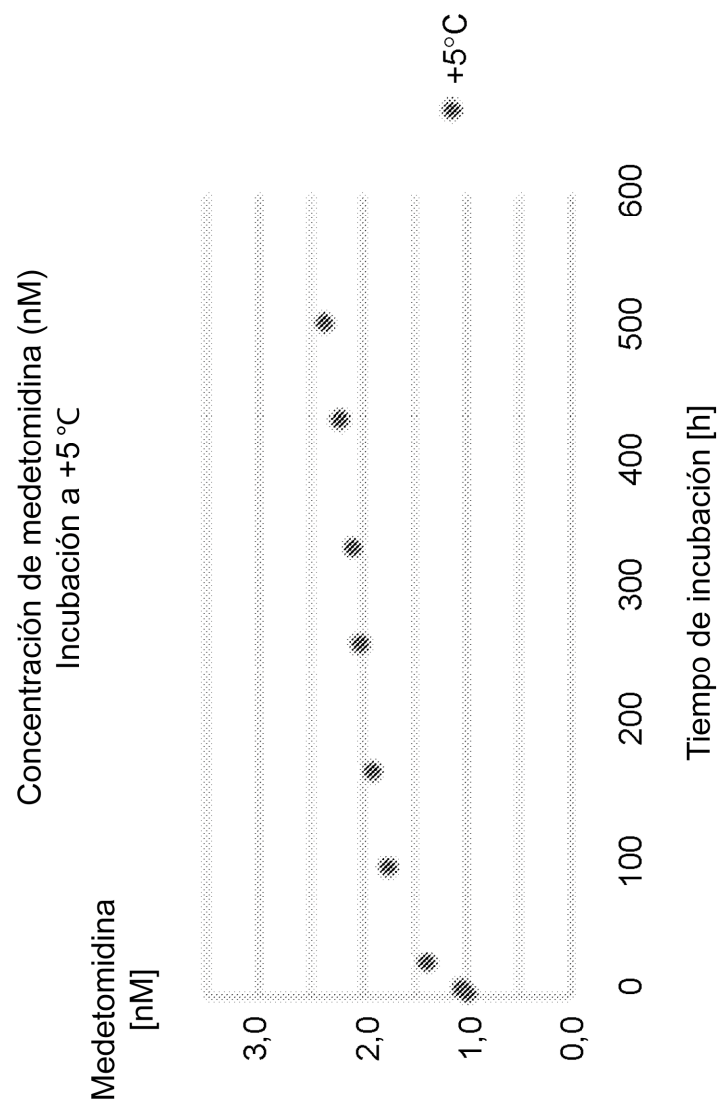


Figura 6A

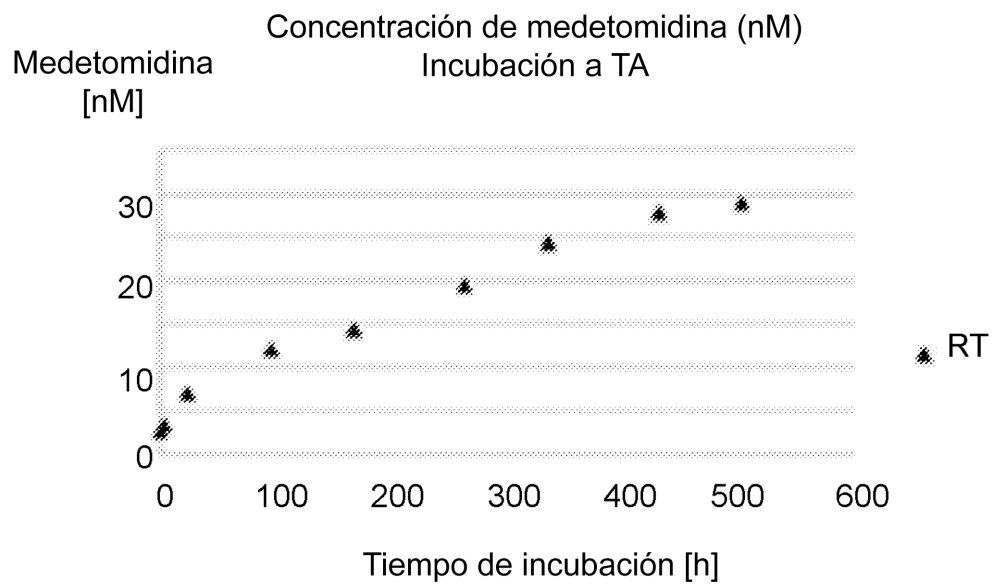


Figura 6B

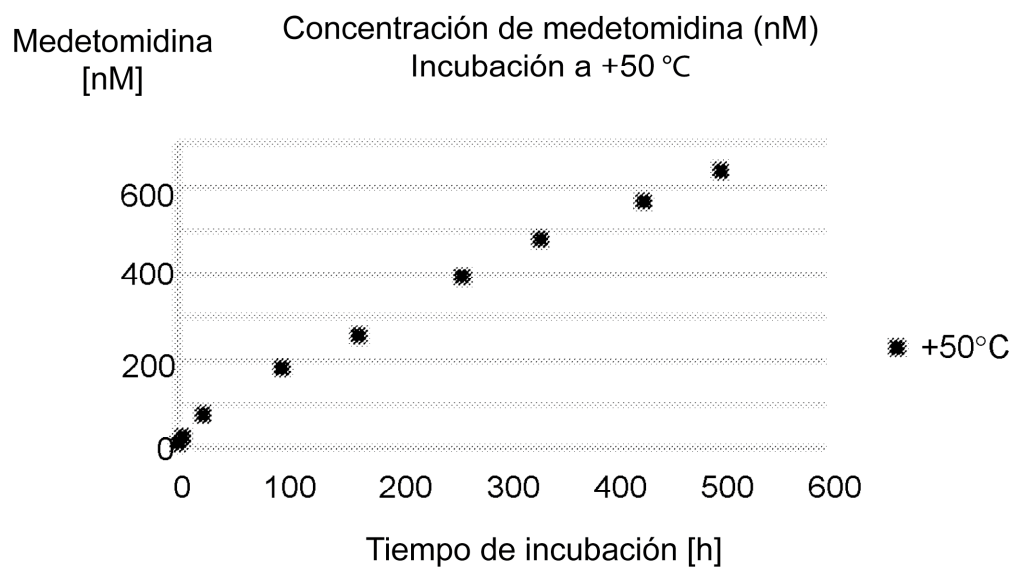


Figura 6C

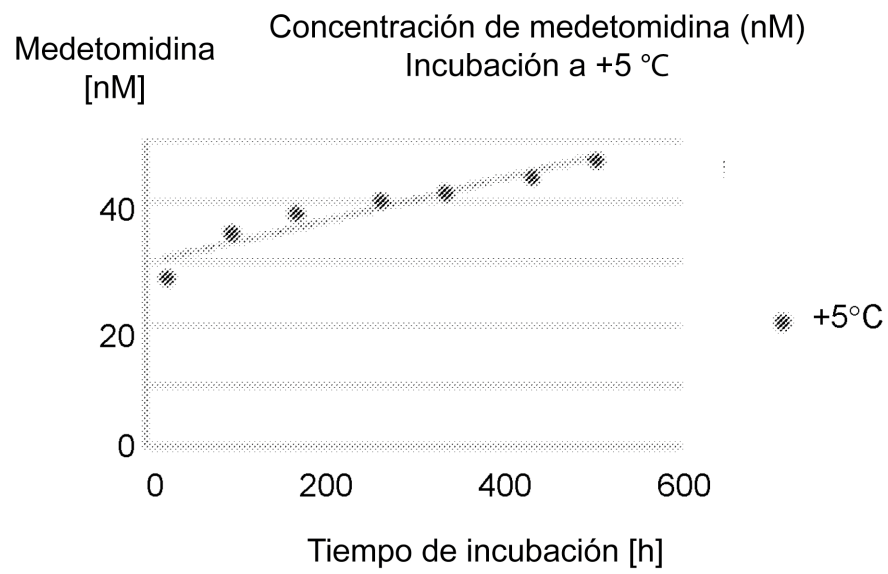


Figura 7A

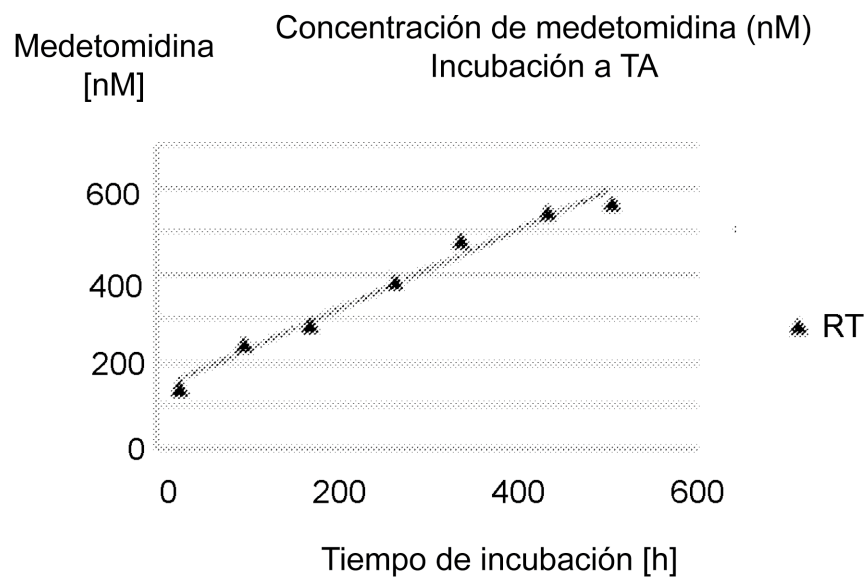


Figura 7B

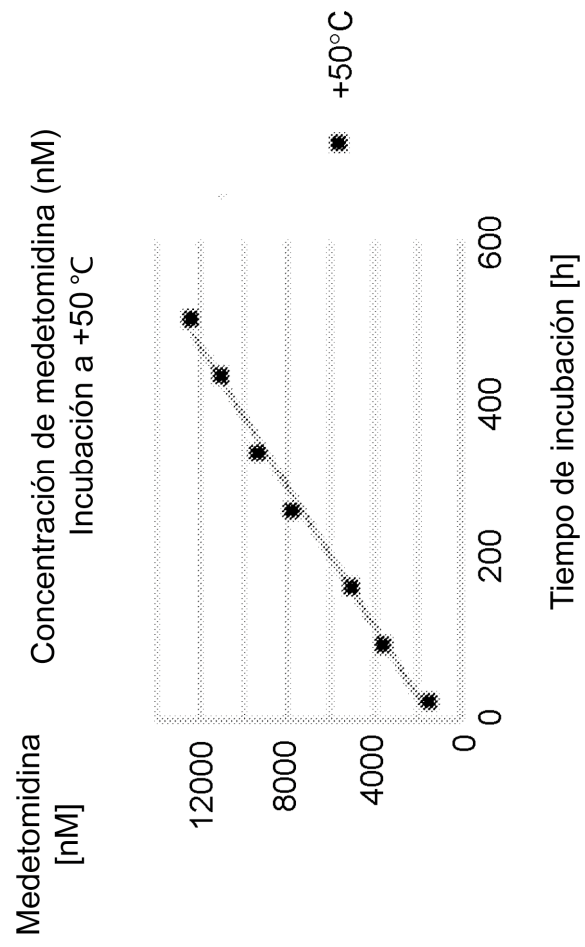


Figura 7C

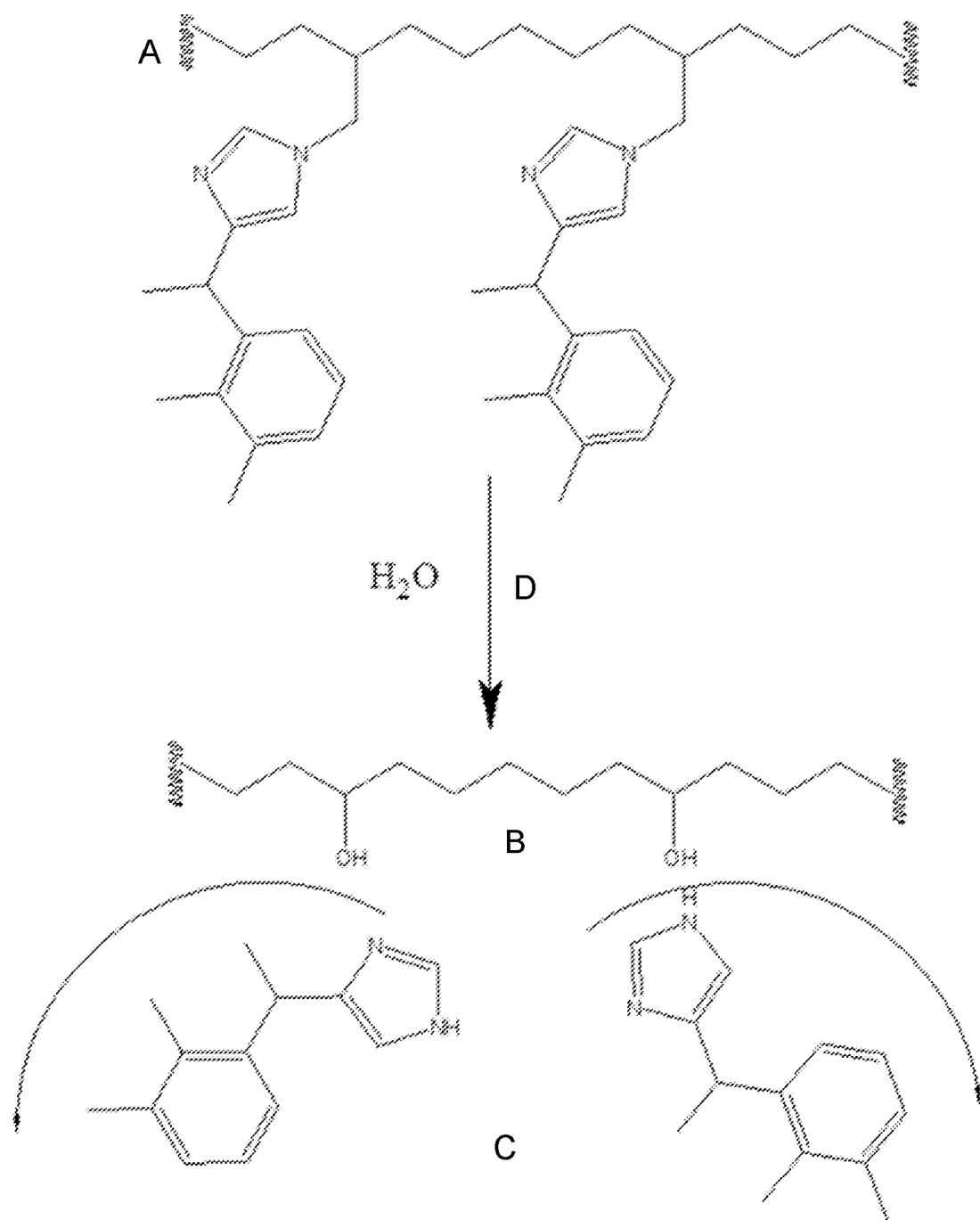


Figura 8

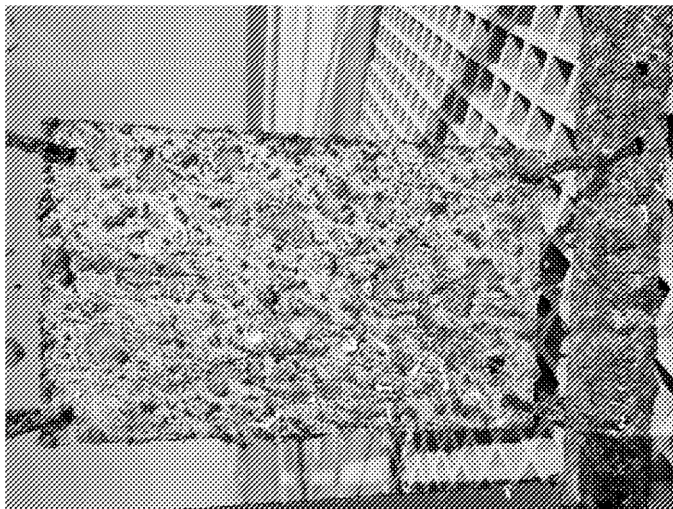
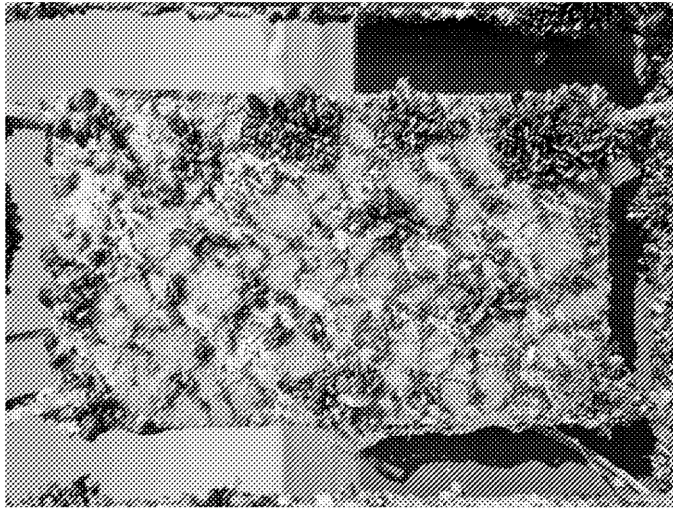
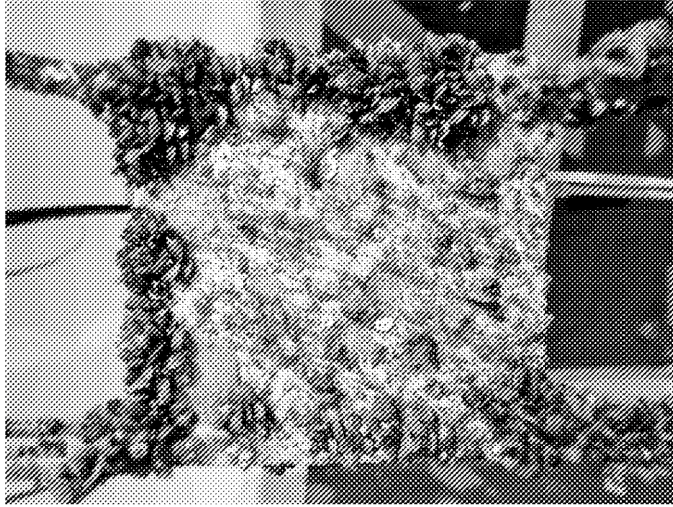


Figura 9

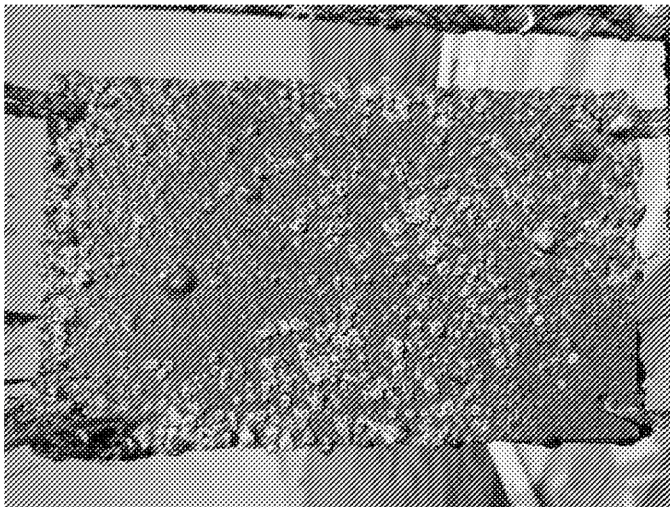
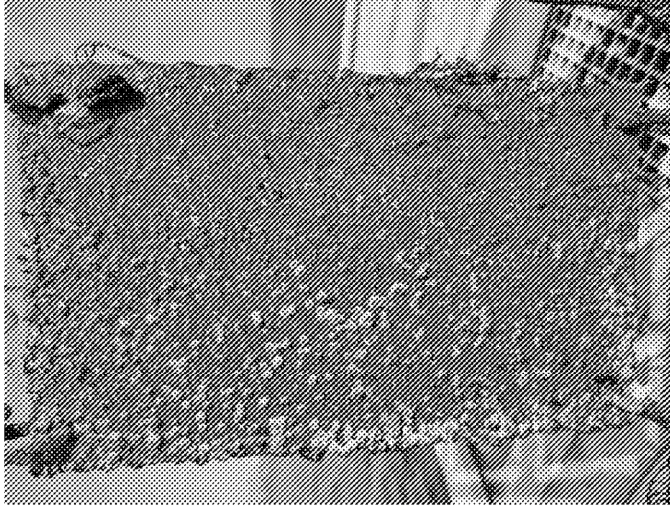
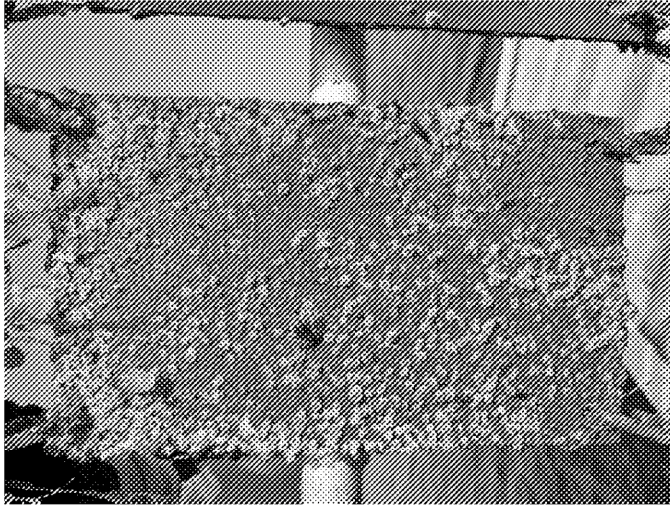


Figura 10

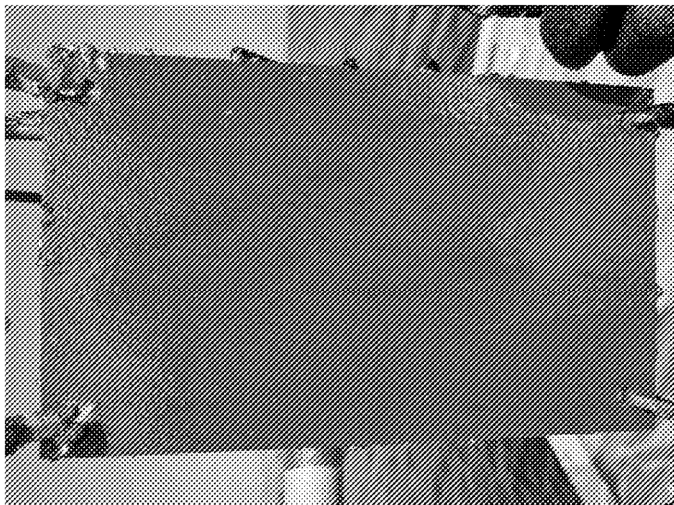
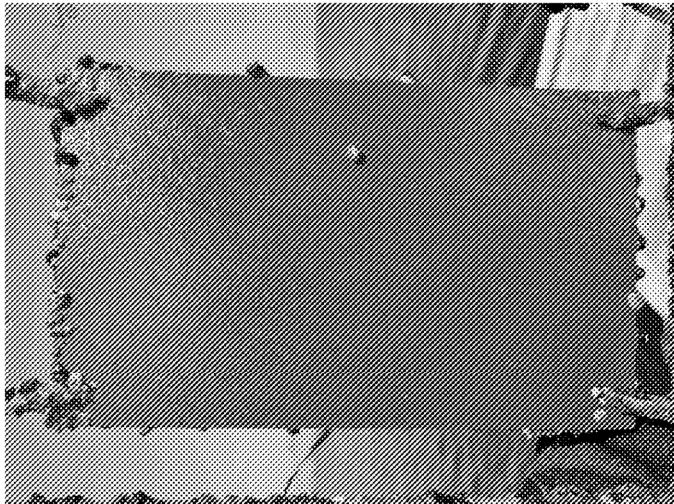
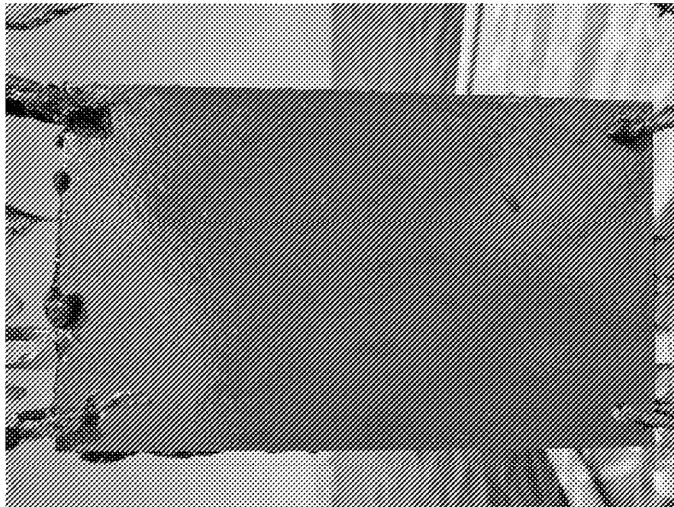


Figura 11

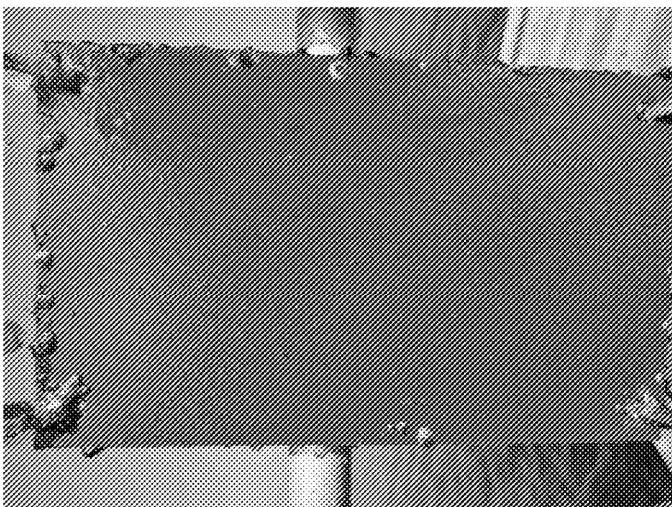
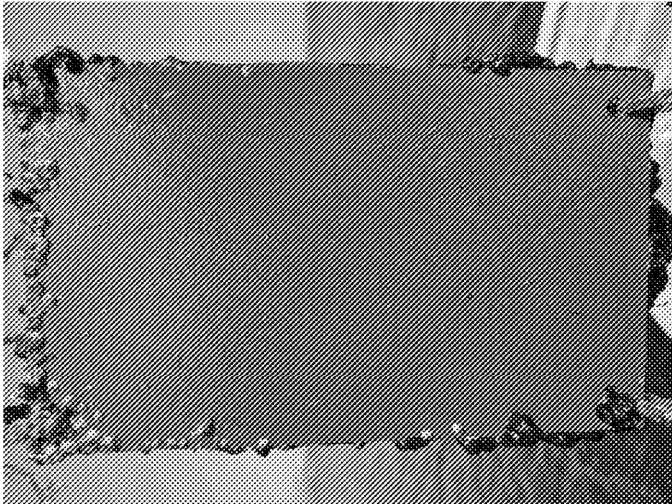
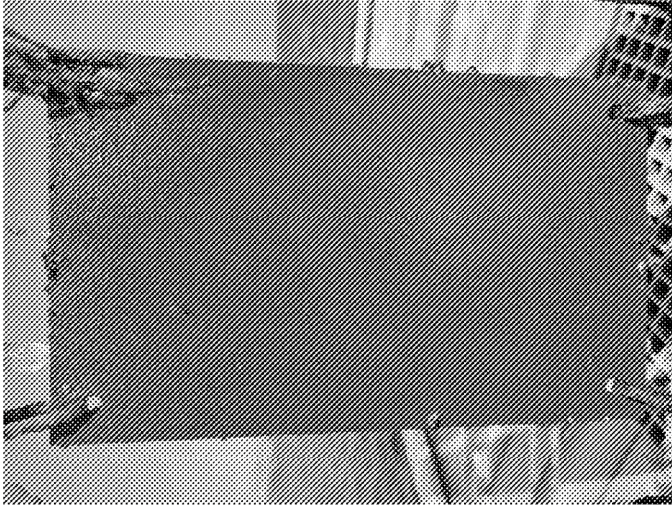


Figura 12

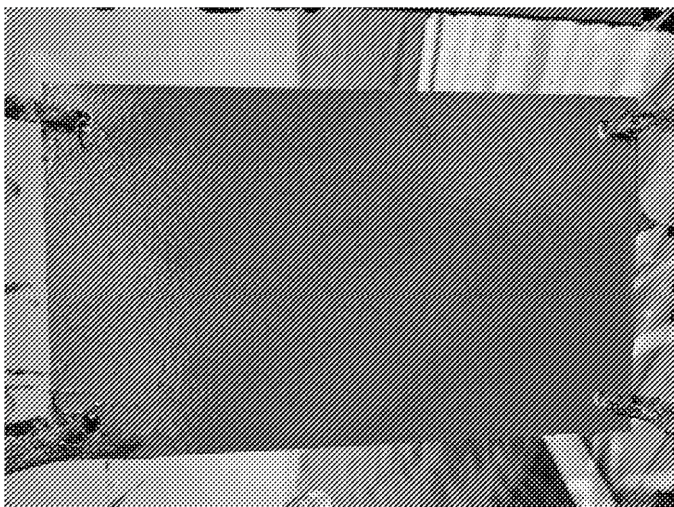
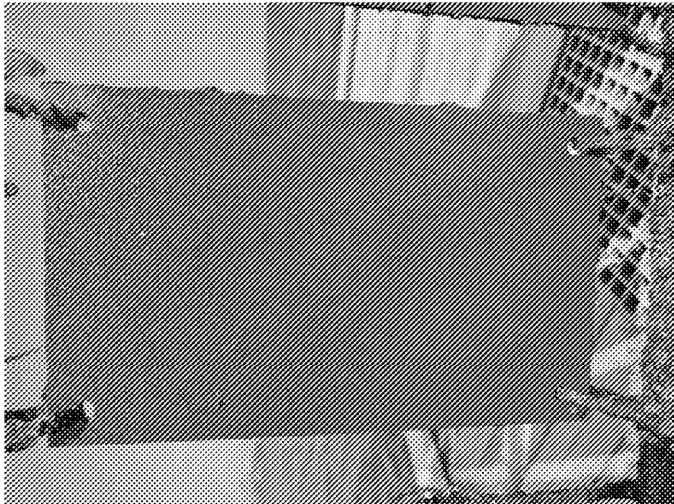
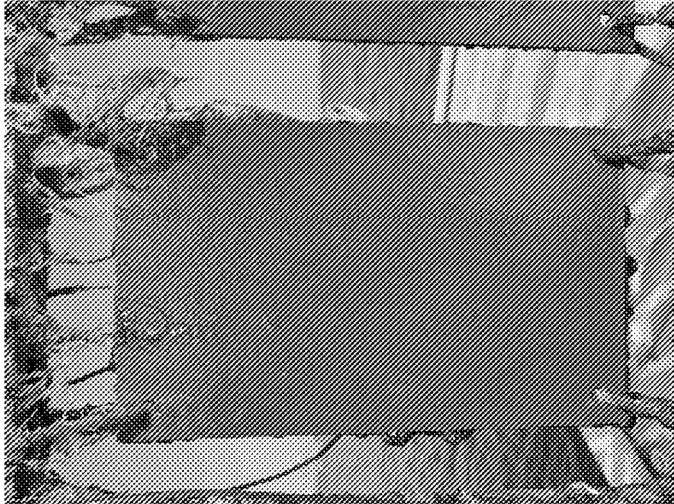


Figura 13

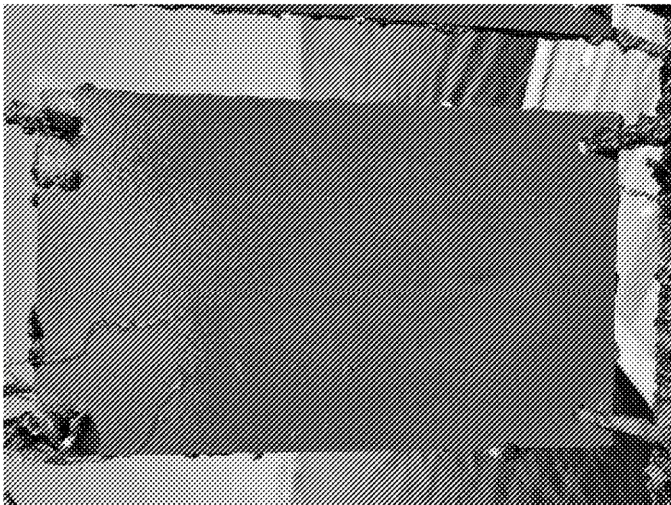
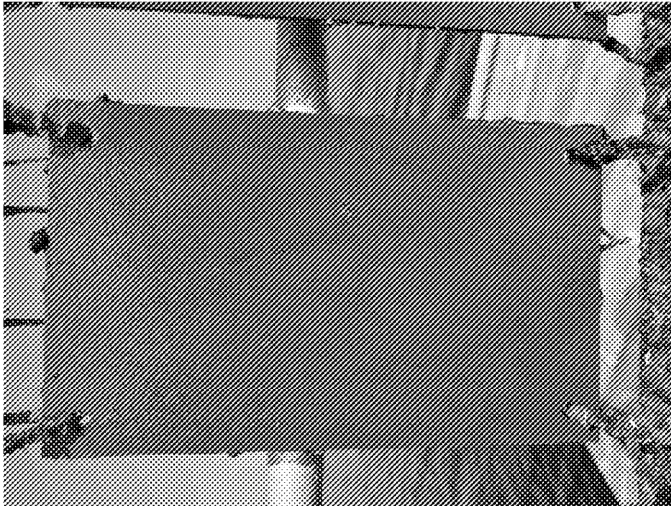
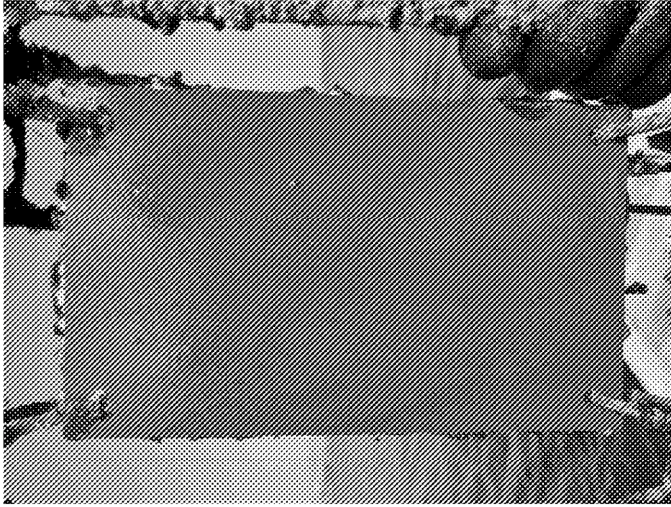


Figura 14

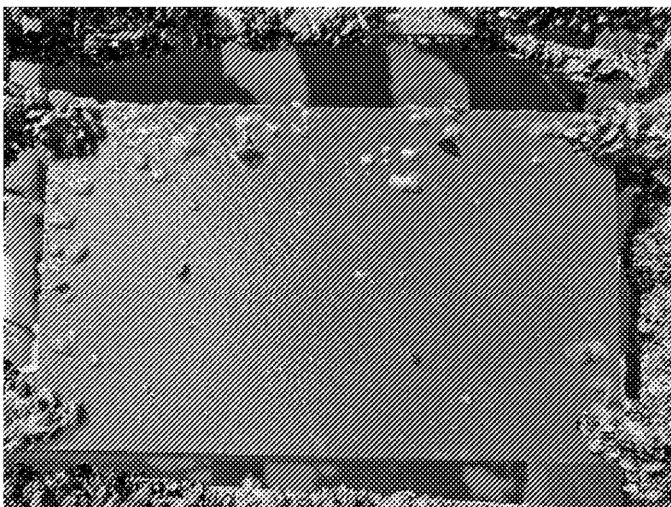
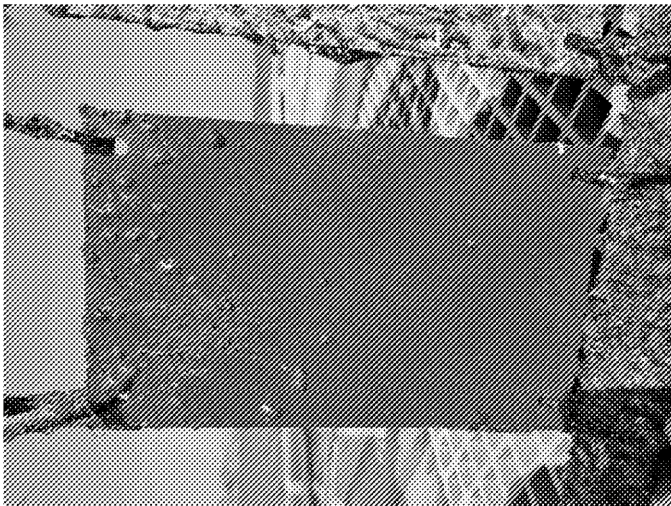
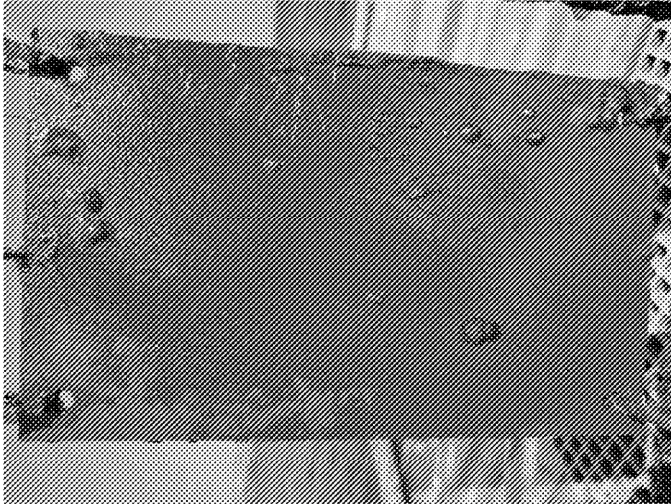


Figura 15